

El Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada

Diagnóstico clínico en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos

Resultados del embarazo en mujeres con infección por VIH

Valoración de cuerpos amiláceos en epilepsia refractaria

Anticoagulación en pacientes con sepsis

Efectos fisiológicos y psicológicos de la risoterapia en la población pediátrica

Aproximación diagnóstica de la disfagia en el ámbito de Atención Primaria

Utilidad de la cápsula endoscópica en el estudio del paciente con anemia severa

Diagnóstico genético de hipospadia pseudovaginal perineoescretal en paciente adolescente

La genética en la medicina actual

In memoriam por la pérdida del patólogo Juan Rosai

Dieta Mediterránea en la enfermedad diverticular

La Medicina Interna ante las crisis sanitarias

## NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

Editada por:



Revista editada por:



Real Academia de Medicina  
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina  
de Cádiz



Real Academia de Medicina  
de Sevilla

Publicación cuatrimestral  
(3 números al año)

© 2020. Actualidad Médica

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Actualidad Médica, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Actualidad Médica con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet: [www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

Atención al lector:

[infoam@actualidadmedica.es](mailto:infoam@actualidadmedica.es)  
Actualidad Médica.  
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

Protección de datos: Actualidad Médica declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en Europa.

Depósito Legal: GR-14-1958

ISSN: 0365-7965

DOI: 10.15568/am

Entidades  
colaboradoras:

**Sademi**  
Sociedad Andaluza de Medicina Interna

**AULA**  
de la dieta mediterránea  
y vida saludable

## COMITÉ EDITORIAL

*Editores*

**Miguel Ángel Martín Piedra**  
*Facultad de Medicina de Granada  
España*

**Antonio Cárdenas Cruz**  
*Hospital de Poniente de Almería  
España*

*Editores adjuntos*

**Fernando Leiva Cepas**  
*Facultad de Medicina de Córdoba.  
España*

**Antonio Santisteban Espejo**  
*Hospital Universitario Puerta del Mar,  
Cádiz. España*

**Miguel Sola García**  
*Hospital Alta Resolución Alcalá la Real,  
Jaén. España*

**David González Quevedo**  
*Hospital Regional Universitario de Málaga.  
España*

## COMITÉ RECTOR

**Dr. Emilio García de la Torre**  
*Presidente del Consejo Andaluz  
del Colegio de Médicos*

**Prof. Antonio Campos Muñoz**  
*Presidente de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de Andalucía  
Oriental*

**Prof. José Antonio Girón González**  
*Presidente de la Real Academia  
de Medicina de Cádiz*

**Prof. Jesús Castiñeiras Fernández**  
*Presidente de la Real Academia  
de Medicina de Sevilla*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Javier Aróstegui Plaza  
M. Nieves Gallardo Collado  
Montse López Ferrer

## DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones

## COMITÉ CIENTÍFICO Y ASESOR

**Manuel Díaz-Rubio**  
*Real Academia Nacional de  
Medicina de España.  
Madrid. España*

**Jorge Alvar Ezquerra**  
*OMS. Ginebra. Suiza*

**Manuel L. Martí**  
*Academia Nacional de Medicina.  
Buenos Aires. Argentina*

**Pasquale Quattrone**  
*Istituto Nazionale dei Tumori  
Milán. Italia*

**Ismael Ángel Rodríguez**  
*Universidad Nacional  
de Córdoba. Argentina*

**Antonio Rendas**  
*Universidade Nova de Lisboa  
Portugal*

**Duarte Nuno Vieira**  
*Universidade de Coimbra.  
Coimbra. Portugal*

**Alice Warley**  
*King's College. Londres. Reino Unido*

**Sebastián San Martín**  
*Universidad de Valparaíso.  
Valparaíso. Chile*

**Antonio Alcaraz Asensio**  
*Hospital Clinic. Barcelona. España*

**Francisco Gómez Rodríguez**  
*Universidad de Cádiz  
Hospital Universitario de Puerto  
Real. España*

**Andrés M. Lozano**  
*University of Toronto. Toronto  
Western Hospital. EEUU*

**Eduardo Vázquez Ruiz  
de Castroviejo**  
*Especialista en Cardiología en  
Jaén. España*

**Francisco Gómez Rodríguez**  
*Universidad de Cádiz  
Hospital Universitario de Puerto  
Real. Cádiz. España*

**Andrés M. Lozano**  
*Toronto Western Hospital  
University of Toronto. Canadá*

**José Antonio Castilla Alcalá**  
*Hospital U. Virgen de las Nieves  
Granada. España*

**Christian Flotho**  
*Hematología y Oncología  
Pediátrica. Hospital Universitario  
de Friburgo. Alemania*

**Cristina Verónica Navarrete Godoy**  
*National Health Service NHS  
Leeds. Reino Unido*

**Manuel Casal Román**  
*Profesor Emérito. Universidad de  
Córdoba. España*

**Luis Rodríguez Padial**  
*Jefe de Servicio de Cardiología del  
Complejo Hospitalario Virgen de  
la Salud. Toledo. España*

**Eduardo Vázquez Ruiz  
de Castroviejo**  
*Cardiólogo.  
Director de Docencia del Colegio  
Oficial de Médicos de Jaén.  
España*

**José Miguel Montero García**  
*MSc NSCI University of Central  
Lancashire. Reino Unido*

**José Antonio García Viudez**  
*Medicina Interna y Reumatología  
Almería. España*

**José Antonio Ortega Domínguez**  
*Jefe del Servicio de Oncología  
Clínica Quirón-Salud. Málaga  
España*

**Moisés Javier Miele Cerchar**  
*Urología Pediátrica  
HMI Carlos Haya. Málaga  
España*

**Carlos Ortiz Leyba**  
*Medicina Interna  
Hospital Quirónsalud Sagrado  
Corazón  
Sevilla. España*

**Alfonso Rodríguez Herrera**  
*Consultant Paediatrician  
Assistant Clinical Professor  
School of Medicine, University  
College Dublin  
St Luke's General Hospital Irlanda  
Dublín. Irlanda*

EDITORIAL

83

**El Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA)**  
The Institute for Biosanitary Research of Granada (ibs.GRANADA). 2.0 version  
López-Escámez J.A.

ORIGINALES

85

**Neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica en un hospital del estado de Tabasco, México**  
In-hospital pneumonia associated with mechanical ventilation in a hospital in the state of Tabasco, Mexico  
Solórzano-Martínez, I. *et al.*

90

**Diagnóstico clínico en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos**  
Clinical diagnosis in patients with positive antiphospholipid antibodies  
Herreros Fernández-Arroyo, P. *et al.*

96

**Resultados del embarazo en mujeres con infección por virus de la inmunodeficiencia humana**  
Pregnancy outcomes in women with human immunodeficiency virus infection  
Gámez-Belmonte, A. *et al.*

103

**Valoración de cuerpos amiláceos en epilepsia refractaria**  
Evaluation of corpora amylacea in refractory epilepsy  
García-Fernández, J. *et al.*

108

**Anticoagulación en pacientes con sepsis. Fisiopatología y dificultades más comunes**  
Anticoagulation in patients with sepsis. Pathophysiology and common pitfalls  
Fábregas-Ruano, M. T. *et al.*

REVISIÓN

114

**Efectos fisiológicos y psicológicos de la risoterapia en la población pediátrica: una revisión sistematizada**  
Physiological and psychological effects of laughter therapy among paediatric population: a systematized review  
Matabuena-Gómez-Limón, M. R. *et al.*

CASOS CLÍNICOS

120

**Aproximación diagnóstica de la disfagia en el ámbito de Atención Primaria**  
Diagnosis of dysphagia in Primary Care  
Hinojosa-Fuentes, F. *et al.*

123

**Utilidad de la cápsula endoscópica en el estudio del paciente con anemia severa por probable hemorragia digestiva de origen oculto**  
Utility of the endoscopic capsule in the study of the patient with severe anemia due to probable gastrointestinal bleeding of occult origin  
Rodríguez-Moncada, R. *et al.*

125

**Diagnóstico genético de hipospadia pseudovaginal perineoscrotal en paciente adolescente**  
Genetic diagnosis of pseudovaginal perineoscrotal hypospadias in an adolescent patient  
Pérez-Alija Fernández, A. *et al.*

#### CARTAS AL EDITOR

128

**La genética en la medicina actual: problemas que plantean los test genéticos de consumo difundido**  
Genetics in current medicine: problems laid out by widely-used genetic tests

Ruiz-de-Almirón-de-Andrés, B.

#### HISTORIA, CONMEMORACIONES Y ANIVERSARIOS

130

**In memoriam por la pérdida del patólogo Juan Rosai**

Juan Rosai, in memoriam

Leiva-Cepas, F.

#### AULA DIETA MEDITERRÁNEA

132

**Papel de la Dieta Mediterránea en la enfermedad diverticular**

Role of the Mediterranean Diet in diverticular disease

Calero-López, L.

#### AULA DE MEDICINA INTERNA

135

**La Medicina Interna ante las crisis sanitarias (II Parte)**

Internal Medicine in the face of health crises (Part II)

Bianchi-Llave, J. L. *et al.*

---

**ACTUALIDAD  
M É D I C A**

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

---

## El Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA)

The Institute for Biosanitary Research of Granada (ibs.GRANADA). 2.0 version

López-Escámez J.A.  
Director Científico ibs.GRANADA

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) tiene como misión contribuir a mejorar la salud de todos los ciudadanos y luchar contra las enfermedades, a través del fomento de la investigación y la innovación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, y de la prestación de servicios científicos-técnicos de referencia y programas docentes dirigidos al Sistema Nacional de Salud (1).

El ISCIII ha establecido un modelo para vertebrar la investigación biomédica en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS), a través de sus Centros de Referencia Nacional, Institutos de Investigación, Fundaciones, Redes, Consorcios y Plataformas de Servicios Científico-Técnicos. En este modelo, los Institutos de Investigación Sanitarios (IIS) se configuran como los nodos esenciales de la red de la investigación biomédica que permiten articular la investigación clínica y traslacional en el SNS (1). Cada instituto reúne, al menos, un Hospital con capacidad docente y una Universidad que configuran un núcleo central sobre el que orbitan los diferentes grupos de investigación. En Enero de 2020, un total de 31 IIS han sido acreditados en España, estando situados cuatro de ellos en Andalucía: El Instituto Biosanitario de Sevilla (iBIS), el Instituto Maimonides de Investigación Biomedica de Córdoba (IMIBIC), el Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA) y el Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA).

En este contexto, el Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada ([www.ibsGRANADA.es](http://www.ibsGRANADA.es)) emerge como la asociación natural entre diferentes grupos de investigación existentes en los hospitales docentes e investigadores de Granada: el Hospital Universitario Clínico San Cecilio y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, la Universidad de Granada y otros Centros de Investigación, como la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP) o centros de salud de Atención Primaria (2). El ibs.GRANADA está organizado como un espacio de investigación **integrado y multicéntrico**, que fue acreditado por el ISCIII el 30 de noviembre de 2015 como centro de investigación de excelencia, gracias al esfuerzo y el trabajo del equipo directivo liderado por D. Nicolas Olea, primer director del ibs.GRANADA. A 31 de Diciembre de 2019, ibs.GRANADA está formado por **68 grupos de investigación y 930 investigadores**.

El **nuevo Proyecto Científico compartido 2019-2023**, aprobado en diciembre de 2018 por el Consejo Rector, tiene como objetivo principal incrementar las colaboraciones entre los grupos de investigación y mejorar la visibilidad del ibs.GRANADA (3).

Toda la actividad investigadora del ibs.GRANADA queda enmarcada en **cuatro áreas científicas** centradas en problemas de salud prioritarios como el cáncer, la medicina de precisión, la epidemiología y la salud pública, o el desarrollo y aplicación de terapias avanzadas o tecnologías biosanitarias. Se ha configurado cada una de las áreas con la inclusión de grupos de investigación consolidados, tanto básicos como clínicos o epidemiológicos, y grupos emergentes. Para la coordinación de cada una de las áreas se ha propuesto la participación de dos profesionales expertos que combinen experiencia en investigación clínica y traslacional.

El proyecto Científico 2019-2023 se articula en **8 programas de investigación**, siendo 5 de ellos específicos de un área y 3 programas transversales: los programas de medicina personalizada, medicina de precisión e investigación clínica, que integran a grupos y líneas de investigación de diversas áreas y desarrollan más de 100 proyectos de investigación.

### ¿DONDE ESTA EL ibs.GRANADA?

El **ibs.GRANADA es uno de los IIS mas grandes del SNS en recursos humanos** y no tiene un edificio singular. Los grupos de investigación se encuentran distribuidos en distintos centros de investigación de Granada, como el Centro de Investigación Biomedica (12 grupos), el Centro de Genómica y Oncología -Genyo- (8) o la EASP (6), incluyendo el espacios de la plataforma científica de ibs.GRANADA situada en el antiguo laboratorio Mora-Lara (3). Esta distribución de los grupos en espacios extrahospitalarios, pone en evidencia un déficit de infraestructuras de investigación, que necesariamente deben situarse en los centros clínicos-asistenciales, como una Unidad de Ensayos Clínicos de Fases Tempranas adecuada a la investigación clínica que se desarrolla en ambos hospitales o laboratorios de investigación para los 34 grupos de investigación vinculados a los Hospitales Universitarios Clínico San Cecilio o Virgen de las Nieves.

El Parque Tecnológico de la Salud (PTS) ofrece un entorno ideal para el desarrollo del instituto, y tenemos que aprovechar este enclave estratégico, para proyectar nuestra imagen nacional e internacional.

El Plan Estratégico del ibs.GRANADA 2019-2023 define las líneas estratégicas generales del instituto, tras haber realizado

un análisis de situación, estableciendo un calendario de ejecución de objetivos y mecanismos de evaluación de la actividad investigadora de los grupos de investigación (4).

El análisis comparado con los **30 institutos acreditados por el ISCIII** realizado a fecha 31/12/17 muestra que **ibs.GRANADA** se sitúa como el 4º instituto en España por el número de investigadores, el 14º en España por el número de publicaciones científicas, el 14º en España por factor de impacto acumulado, el 4º en España por el número de patentes solicitadas, siendo el primero de Andalucía en estos 4 indicadores por encima de IBIS (Sevilla), IBIMA (Málaga) e IMIBIC (Córdoba). La elevada masa crítica de investigadores es la base para entender el volumen de proyectos desarrollados en un entorno internacional altamente competitivo.

Por el contrario, el **ibs.GRANADA** se sitúa en el puesto 20º en el número de Ensayos Clínicos (EECC), y el 20º en la facturación por EECC, con una financiación captada en el año 2017 de 9.2 M de € (proyectos de investigación 8M, EECC 1M), siendo en estos indicadores el último de los institutos acreditados en Andalucía, debido a la baja facturación por EECC realizada, cuando se compara con IBIS, IBIMA o IMIBIC.

El presupuesto del **ibs.GRANADA** está formado por los recursos obtenidos por los grupos de investigación a través de proyectos de investigación, EECC y contratos con empresas. El **ibs.GRANADA** no recibe ninguna subvención de la administración pública o la Universidad de Granada, siendo su objetivo lograr la autofinanciación para el mantenimiento de su estructura, a diferencia de otros institutos de Andalucía o centros de investigación temáticos (CABIMER, GENYO, BIONAND) que reciben subvenciones para el mantenimiento de los centros físicos, así como para parte de su personal.

En este panorama, los investigadores responsables de los grupos son los encargados de buscar la financiación para el desarrollo de los proyectos, siendo la estrategia más eficiente la captación de fondos públicos o privados de múltiples fuentes.

El Plan Estratégico del **ibs.GRANADA** cuenta con un subplan de Formación en Investigación, cuyo objetivo principal es la capacitación de clínicos como investigadores, promoviendo la formación de postgrado y la realización de Tesis Doctorales en la Universidad de Granada. En este sentido es necesario buscar fórmulas que faciliten la formación investigadora durante el periodo de residencia y que permita el acceso de profesionales a los programas Rio Hortega, Sara Borrell y Joan Rodes, como fórmula para impulsar la actividad investigadora en determinadas especialidades y asegurar el recambio generacional de los profesores universitarios en las especialidades clínicas (5).

#### ÓRGANOS COLEGIADOS DE GOBIERNO Y ÓRGANOS COLEGIADOS CONSULTIVOS

El **Consejo Rector del ibs.GRANADA** es el órgano colegiado de Gobierno del Instituto para la modificación del régimen de funcionamiento y la estructura organizativa del Instituto. El Consejo Rector está formado por 2 representantes de la Consejería de Salud y Familias, designados por el titular de la Consejería, 2 representantes del SAS designados por el titular de la Dirección Gerencia del mismo (actualmente son los gerentes de los Hospitales de Granada) y 2 representantes de la Universidad de Granada, designados por la Rectora (actualmente son el Vicerrector de investigación y el Director de Centros).

Entre los órganos colegiados consultivos de **ibs.GRANADA** constan: 1) el Comité Científico Externo, 2) el Consejo Científico y 3) el Consejo Científico Interno. Este último está formado por el Director Científico, los Vicedirectores de Estrategia I+D+i y de Docencia, la Directora Gerente, los Coordinadores de las Áreas Científicas del Instituto y representantes de los investigadores predoctorales y postdoctorales.

El **ibs.GRANADA** tiene una gran oportunidad de consolidarse como el Instituto líder de Andalucía en 2020-23.

Para esto, sería necesario impulsar la **visibilidad del ibs.GRANADA**, reforzando la imagen corporativa que integra las instituciones y centros que configuran el **ibs.GRANADA**. Por ello, se ha reforzado la estructura directiva con la inclusión en el organigrama de los responsables de investigación de ambos hospitales, se ha puesto en marcha un nuevo Plan de Formación en investigación, con sesiones científicas hospitalarias y se ha facilitado la participación de los investigadores en formación en el Consejo Científico Interno. Participación y voz. Así mismo, es necesario mejorar el funcionamiento interno del Instituto y de su entidad gestora, FIBAO, la Fundación para la investigación Biosanitaria Alejandro Otero, integrando todos los recursos de gestión de investigación que están actualmente dispersos en los distintos centros e instituciones (Hospitales, Universidad, FIBAO, Centros temáticos), con lo que se reducirían los conflictos de intereses entre instituciones, compensando por los costes indirectos (*overheads*) de los proyectos.

En este sentido, la conciliación legislativa autonómica, nacional y Europea resulta imprescindible para facilitar el desarrollo de los proyectos de investigación y la sostenibilidad de los grupos.

Todos los investigadores adscritos al **ibs.GRANADA**, deberían incluir en la filiación de sus publicaciones científicas, el Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (**ibs.GRANADA**), deberíamos emplear el logo y la marca **ibs.GRANADA** para reforzar la identidad de la investigación de calidad que hacemos entre todos. Avanzamos hacia la internacionalización y para eso tenemos que trabajar en un sitio web en inglés dinámico y en la puesta en marcha del plan de atracción de talento que podría ser el motor para un **ibs.GRANADA 2.0**, abierto a la sociedad y a la innovación como estrategia de sostenibilidad.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El Instituto de Salud Carlos III. Memoria 2018. <http://publicaciones.isciii.es>
2. Memoria científica del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (**ibs.GRANADA**) 2018. [www.ibsGRANADA.es](http://www.ibsGRANADA.es)
3. Proyecto Científico Compartido 2019-2023 **ibs.GRANADA**. 2019. [www.ibsGRANADA.es](http://www.ibsGRANADA.es)
4. Plan Estratégico 2019-2023 **ibs.GRANADA**. 2019. [www.ibsGRANADA.es](http://www.ibsGRANADA.es)
5. Lopez-Escamez JA, Martin-Sanz E, Trinidad G. La depresión de la investigación en otorrinolaringología en España tiene solución. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2020; 71(1): 1-2.

## Neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica en un hospital del estado de Tabasco, México

In-hospital pneumonia associated with mechanical ventilation in a hospital in the state of Tabasco, Mexico

Solórzano-Martínez, I.<sup>1,2</sup>; Anlehu-Tello, A.<sup>1,2</sup>; Blanco de la Vega-Pérez, R.<sup>1</sup>, De los Santos-Hernández, F. E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Dr. Gustavo Adolfo Roviroso Pérez, Centro, servicio de urgencias, Tabasco.

<sup>2</sup> Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud, Postgrado.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar los casos de neumonía intrahospitalaria a pacientes con ventilación mecánica (NAV), del hospital regional de alta especialidad Gustavo Adolfo Roviroso Pérez en el área de urgencias, periodo enero 2016 a diciembre 2017.

**Métodos:** Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, retrospectivo y transversal. Se tomaron las variables de interés de pacientes críticos ingresados en el servicio de urgencias, con requerimientos de ventilación mecánica que desarrollaron neumonía 48 horas posteriores al inicio del apoyo ventilatorio. Se revisaron 97 expedientes clínicos, 30 cumplieron con los criterios de inclusión, se elaboró un formato para la recolección y elaboración de la base de datos, para el análisis de las variables se utilizó el software estadístico Spss versión 22.

**Resultados:** La distribución del NAVM por género fue mayor en hombres (62.9%) que en mujeres (37.1%) y las edades oscilaron entre 18 y 86 años. Como diagnósticos de ingreso la causa principal fue el TCE severo (71.4%), seguido de trauma cráneo-facial (20%) y TCE moderado con mal manejo de secreciones (8.6%). Del total de expedientes analizados, 35 correspondieron a NAVM, con un promedio de evolución de 2 a 5 días y hasta más de 20 días. El 88.6% presentaron fiebre y la totalidad de las pacientes leucocitosis con un valor mínimo de 15,000. En las radiografías de tórax se observaron infiltrados y zonas de condensación en el 48.6% de los casos; en el caso del hemitórax afectado el más frecuente fue el derecho (62.9%), seguidos de daño bilateral (22.9%) y del izquierdo (14.3%).

**Conclusiones:** El desarrollo de NAVM, está relacionado con el tiempo de exposición a la orointubación. Los signos clínicos y los cambios radiográficos, son relacionados a la sospecha de este tipo de neumonía y prácticamente en la totalidad de los casos, presentaron diagnósticos de ingreso relacionados a algún tipo de traumatismo.

*Palabras clave:* Neumonía; Ventilación mecánica; Hospitalización.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the cases of nosocomial pneumonia in patients with mechanical ventilation (NAV), from the regional hospital of high specialty Gustavo Adolfo Roviroso Pérez in the emergency area, from January 2016 to December 2017.

**Methods:** A quantitative, observational, retrospective and transversal study was carried out. The variables of interest were taken from critical patients admitted to the emergency department, with mechanical ventilation requirements that developed pneumonia 48 hours after the start of ventilatory support. 97 clinical files were reviewed, 30 met the inclusion criteria, a format for the collection and elaboration of the database was elaborated, for the analysis of the variables, the statistical software Spss version 22 was used.

**Results:** The distribution of VAP by gender was higher in men (62.9%) than in women (37.1%) and the ages ranged between 18 and 86 years. The main cause of admission diagnoses was severe TBI (71.4%), followed by cranial-facial trauma (20%) and moderate TBI with poor secretion management (8.6%). Of the total of analyzed files, 35 corresponded to NAVM, with an average evolution of 2 to 5 days and up to more than 20 days. 88.6% presented fever and all patients with leukocytosis with a minimum value of 15,000. On chest radiographs, infiltrates and condensation zones were observed in 48.6% of the cases; in the case of the affected hemithorax, the most frequent was the right (62.9%), followed by bilateral (22.9%) and left (14.3%) injuries.

**Conclusions:** The development of VAP, is related to the time of exposure to orointubation. Clinical signs and radiographic changes are related to the suspicion of this type of pneumonia and practically in all cases, they presented admission diagnoses related to some type of trauma.

*Keywords:* Pneumonia; Mechanic ventilation; Hospitalization.

## INTRODUCCIÓN

La mortalidad por neumonía es de aproximadamente de 10 a 30% en mayores de 65 años de edad. En México ocupó el séptimo lugar como causa de muerte en la población mayor de 60 años en el 2002<sup>3</sup>. Cobra especial relevancia en este sentido los servicios de salud con exceso de pacientes y falta de personal, donde se presenta un uso incorrecto o deficiente de las medidas de prevención y manejo de la tecnología médica y por ende esto contribuye al incremento en el riesgo de infecciones relacionadas con el proceso asistencial<sup>1</sup>.

En relación a las neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAVМ) se estima que estas van en aumento a nivel mundial, es decir, que entre el 5 y el 15% de los pacientes hospitalizados presentarán esta patología<sup>2</sup>. Aproximadamente del 10 al 30% de todos los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con apoyo mecánico ventilatorio tienen riesgo de presentarla en algún momento. La prevalencia estimada es de 10 al 65% a nivel mundial<sup>3</sup>.

La neumonía se clasifica en dos grandes grupos, dependiendo de su lugar ambiental de origen. Cuando las causas de neumonía son ocasionadas en el lugar de residencia del paciente, se denomina "neumonía adquirida en la comunidad", y aquellas neumonías generadas en un ambiente hospitalario, son "neumonía intrahospitalaria o neumonía nosocomial"<sup>4</sup>. En el caso de la neumonía intrahospitalaria (IH), se observa que es una infección del parénquima pulmonar que se produce en pacientes hospitalizados por más de 48 horas después de la admisión<sup>5</sup>. Los pacientes críticamente enfermos frecuentemente requieren intubación traqueal en el servicio de urgencias o incluso durante la atención de su padecimiento en cualquier área hospitalaria. A menudo este tipo de pacientes se presentan con insuficiencia respiratoria grave, inestabilidad hemodinámica, aumento de la sensibilidad a los efectos secundarios de los sedantes y relajantes, ingestión reciente de alimentos y enfermedades cardíacas o cerebrales. Por otra parte, la incidencia de una oro-intubación difícil, es alta en comparación con la intubación electiva en quirófano. Otro factor que puede aumentar la incidencia de eventos adversos incluye la falta de espacio físico, el cual se encuentra comúnmente limitado. En consecuencia, las intervenciones para mejorar la práctica diaria, en particular la pre-oxigenación y el primer intento intervienen en la tasa de éxito<sup>6</sup>. En los servicios de urgencias, los médicos urgentólogos son responsables de manejar los problemas de las vías respiratorias. La necesidad de intubación en los pacientes gravemente enfermos es impredecible. La intubación difícil se asocia con un número elevado de intentos. Dichos intentos repetidos en la intubación están asociados a un riesgo mayor de complicaciones<sup>7</sup>.

El hecho de proporcionar apoyo ventilatorio a pacientes críticos, a menudo aumenta la probabilidad de complicaciones asociadas. La NAVМ es una complicación que representa aproximadamente el 56% de la mortalidad y la morbilidad en dichos pacientes, además de su enfermedad primaria. La intubación prolongada conduce a la acumulación de secreciones por encima del manguito, que contribuye para la colonización bacteriana que gradualmente escurre por las vías respiratorias inferiores dando como resultado una neumonía<sup>8</sup>.

La NAVМ se define como: aquella neumonía que se desarrolla en pacientes con ventilación mecánica durante al menos 48 horas a la instauración de la oro-intubación (OI). La NAVМ es la infección adquirida en el hospital más frecuente en unidades de cuidados intensivos. Dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizados, su incidencia oscila entre el 5% y el 67% en la población. El riesgo de adquirir NAVМ es del 3% por día durante los primeros 5 días, y se reduce al 1% por día para los días siguientes. La mortalidad de la NAVМ de inicio tardío es más alta que la correspondiente mortalidad por NAVМ de inicio temprano<sup>9</sup>. El diagnóstico clínico de la NAVМ se basa en signos clínicos, estudios de laboratorio, radiológicos y datos microbiológicos. Los signos clínicos

incluyen: cambios en el esputo o secreciones traqueales en términos de purulencia, color y/o aumento de la producción; tos; temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C; estertores o sonidos de aliento bronquial en el examen clínico y empeoramiento del intercambio gaseoso con alteraciones de la ventilación perfusión (V/Q). Los hallazgos de laboratorio incluyen indicadores no específicos de infección, incluidos leucocitosis ( $>12 \times 10^9$ ) o leucopenia ( $<4 \times 10^9$ ). La radiografía incluye el desarrollo de nuevos infiltrados o la persistencia y/o empeoramiento de los infiltrados ya existentes<sup>10</sup>.

No hay un modelo estándar de oro para la definición y diagnóstico de la NAVМ, incluso los criterios de este tipo de neumonía no son específicos. La sospecha clínica de NAVМ en un paciente es la primera parte del diagnóstico. El diagnóstico estándar sugerido es: para cualquier paciente, al menos uno de los siguientes datos: a) Fiebre  $>38$  °C o hipotermia  $<36.5$  °C, y b) leucopenia  $\leq 4000$  WBC/ml o leucocitosis  $\geq 15,000$  WBC/ml; y al menos dos de los siguientes datos: 1) cambio a esputo purulento en el paciente, aumento de las secreciones respiratorias o mayor necesidad de aspiración de secreciones respiratorias, 2) nueva aparición o empeoramiento de la tos, disnea o taquipnea, 3) estertores o sonidos bronquiales y 4) alteraciones del intercambio gaseoso V/Q (cambios en la saturación de  $O_2 - PaO_2/FiO_2 \leq 240$ ) que requieren mayor oxigenación, o bien aumento de la demanda del ventilador<sup>11</sup>.

Los pacientes críticos hospitalizados, generan un alto riesgo de adquirir infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, de manera común neumonía IH. En muchos casos, la enfermedad subyacente del paciente y la condición, requieren procedimientos invasivos y diagnósticos que pueden contribuir inevitablemente al riesgo de colonización por microorganismo exógenos. Uno de los procedimientos invasivos más comunes es la OI, esta respiración artificial elimina las funciones fisiológicas (calefacción, humidificación y purificación) de la mucosa respiratoria superior, aumentando así el riesgo de NAVМ. Los microorganismos responsables de NAVМ y su resistencia a los medicamentos, varían entre los hospitales e incluso entre las áreas de un mismo centro hospitalario. Por lo tanto, existe la necesidad de datos de vigilancia local, tomando en cuenta un análisis detallado de los agentes etiológicos responsables para NAVМ, pudiendo ser muy relevantes en la implementación de procedimientos locales para la prevención de esta entidad clínica. Las muestras del tracto respiratorio inferior son preferiblemente adecuadas para el diagnóstico etiológico de la NAVМ, pero el muestreo invasivo puede no siempre ser posible. Además, la importancia del diagnóstico microbiológico en ocasiones es subestimado por el cuerpo médico. Existen tres patógenos más comúnmente encontrados en los cultivos de aspirado endotraqueal, en pacientes orointubados. *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>12</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio de investigación fue cuantitativo, descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional; se realizó en pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo Adolfo Rovirosa Pérez, en el periodo enero 2016 a diciembre 2017; la finalidad de la investigación fue el detectar los casos de neumonía y en particular los casos de neumonía asociados a ventilación mecánica, en pacientes críticos. Dentro de las variables de estudio se consideraron género, edad, estado civil y procedencia, índice de masa corporal (IMC) para relacionar la variación ponderal asociada a este tipo de patología desde un enfoque clínico, bioquímico y de imagen se obtuvieron; los diagnósticos de ingreso a urgencias, días de evolución con ventilación mecánica, reporte del cultivo bronquial, valores de leucocitos, temperatura, hallazgos radiográficos y la localización de la afectación pulmonar.

La muestra fue a conveniencia, se revisaron 97 expedientes clínicos, 35 cumplieron con los criterios de inclusión, se tomaron las variables de interés de pacientes críticos ingresados en el servicio de urgencias, con requerimientos de ventilación mecánica que desarrollaron neumonía 48 horas posteriores al inicio del apoyo ventilatorio, se elaboró un formato para la recolección y elaboración de la base de datos, para el análisis de las variables se utilizó el software estadístico Spss versión 22.

Los criterios de inclusión fueron que, en los expedientes clínicos de pacientes con registro de diferentes diagnósticos en el servicio de urgencias, requirieran apoyo mecánico ventilatorio por medio de oro-intubación, con neumonía y apoyo ventilatorio, que presentaron cambios radiológicos representativos después de las 48 horas, con cambios patológicos en estudios de laboratorio: a) alteraciones del conteo leucocitario en la citometría hemática y b) detección de algún agente patógeno en cultivos de secreción bronquial, con cuadros clínicos compatibles a neumonía, después de 48 horas de haber sido orointubados en el servicio de urgencias.

Los criterios de exclusión: pacientes con apoyo ventilatorio y orointubación, con cuadro clínico representativo de neumonía con evolución menor a 48 horas, con neumonía asociada a bronca aspiración, desde el momento de su ingreso, independientemente de las horas de evolución, todos los pacientes que desde su ingreso presentaron datos radiológicos de neumonía comunitaria típica o atípica, independientemente de que hayan requerido apoyo ventilatorio y de las horas de evolución.

**RESULTADOS**

Se presentan resultados del estudio de neumonía intrahospitalaria asociada a pacientes con ventilación mecánica, del hospital regional de alta especialidad Dr. Gustavo Adolfo Rovirosa Pérez en el área de urgencias, periodo enero 2016 a diciembre 2017.

Se estudiaron 97 expedientes clínicos de los cuales, el 41.2% (40) casos correspondieron a neumonía comunitaria, y el 13.4% (13) a neumonía hospitalaria, el 9.2% (9) de los expedientes fueron excluidos por no presentar criterios de inclusión y el 36% (35 expedientes) cumplieron criterios para diagnóstico de NAVM. (Figura 1)

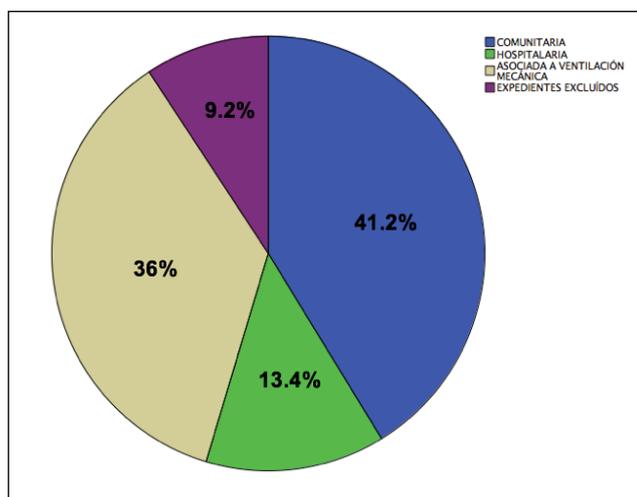


Figura 1. Tipo de neumonía  
Fuente: Neumonía intrahospitalaria asociada a pacientes con ventilación mecánica, del hospital regional de alta especialidad Dr. Gustavo Adolfo Rovirosa Pérez en el área de urgencias, periodo enero 2016 a diciembre 2017.

Se revisaron los expedientes considerando la distribución por género: siendo el 37.1% (13) del género femenino y 62.9% (22) del género masculino, de acuerdo a la edad, la mínima fue de 18 años 2.9 % (1), máxima de 86 años 2.9% (1) y una edad media de 46 años 2.9% (1).

En cuanto a la procedencia, se presentó lo siguiente, el 57.1% del municipio del Centro (20), 11.4% de Nacajuca (4), 5.7% de Centla (2), 2.9% Cárdenas (1), 5.7% Jalpa de Méndez (2), 8.6% de Cunduacán (3), 5.7% de Macuspana (2) y el 2.9% (1) procedente del estado de Chiapas.

Con relación al IMC se encontraron 14.3% (5) pacientes con peso normal, 40% con sobrepeso (14), 37.1% con obesidad grado 1 (13) y 8.6% con obesidad grado 2 (3) pacientes.

Los diagnósticos de ingreso estuvieron relacionados a traumatismos. La distribución se presentó de la siguiente manera; el 71.4% con traumatismo craneoencefálico severo (25), 20% con trauma craneofacial (7) y con traumatismo craneoencefálico moderado con mal manejo de secreciones 3 pacientes (8.6%).

El periodo de tiempo de pacientes con NAVM que se encontraron con apoyo mecánico ventilatorio (AMV): pacientes de 2 a 5 días con AMV, 31.4% (11) casos, de 6 a 10 días con AMV, 40% (14), de 11 a 20 días 22.9% (8) y de los pacientes que estuvieron más de 20 días con AMV fueron el 5.7% (2). (Figura 2)

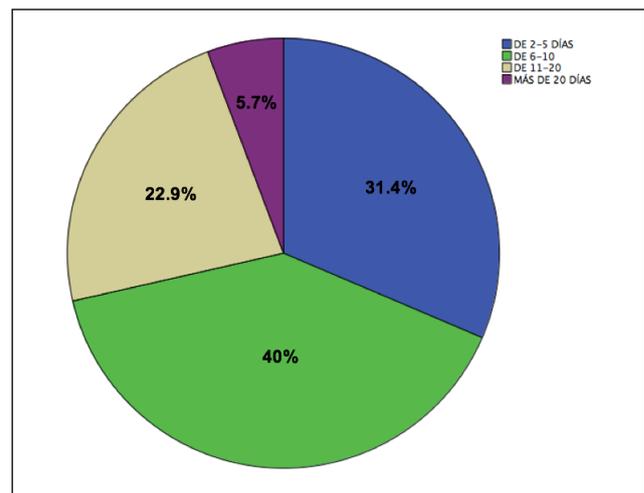


Figura 2. Tiempo de apoyo mecánico ventilatorio  
Fuente: Neumonía intrahospitalaria asociada a pacientes con ventilación mecánica, del hospital regional de alta especialidad Dr. Gustavo Adolfo Rovirosa Pérez en el área de urgencias, periodo enero 2016 a diciembre 2017.

Temperatura corporal: la mayoría de los pacientes presentaron algunas de las siguientes alteraciones. De los 35 pacientes solo el 11.4% (4) presentaron normotermia, el 14.3% (5) con febrícula, 60% con fiebre leve (21) y el 14.3% con fiebre moderada (5) pacientes.

Alteración de los valores leucocitarios, se encontró en el 100% de los casos leucocitosis manifiesta compatible con los criterios de NAVM, tomando como referencia un valor mínimo de 15,000 leucocitos. Se observó un valor mínimo de 15,000 máximo 20,000 y una media de 17,470 leucocitos.

Solo el 20% (7) de los pacientes tuvieron un diagnóstico del agente causal, de los cuales al 11.4% (4) se les aisló Pseudomona aeruginosa y al 8.6% (3) se reportó como patógeno el Acinetobacter baumannii.

Estudios de imagen: se encontraron los siguientes hallazgos radiográficos; al 25.7% (9) pacientes se les observó zonas de infiltrado pulmonar, 25.7% (9) pacientes con zonas de condensación y el 48.6% (17) pacientes tuvieron infiltrados y zonas de condensación.

En lo que respecta a la distribución pulmonar de los focos neumónicos se observó; el 62.9% (22) pacientes tuvieron afectación en hemitórax derecho, el 14.3% (5) pacientes en hemitórax izquierdo y 22.9% (8) pacientes presentaron afectación pulmonar de manera bilateral.

La mortalidad se dividió por causas directas de la NAVM y por causas asociadas al trauma. Los decesos por causa directa por NAVM fueron el 11.4% (4), de las cuales el 8.5% (3) se presentaron en el área de urgencias y el 2.8% (1) paciente en la unidad de terapia intensiva. Los decesos por causas asociadas al trauma fueron el 14.2% (5), de estos, el 5.7% (2) fueron en el área de urgencias y el 8.5% (3) en la unidad de terapia intensiva. La mortalidad fue del 25% (9) pacientes (Tabla 1).

| Característica                | [n (%)] N=35 |
|-------------------------------|--------------|
| NAVM                          |              |
| - Área de urgencias           | 3 (8.5)      |
| - Unidad de terapia intensiva | 1 (2.8)      |
| Causas asociadas al trauma    |              |
| - Área de urgencias           | 2 (5.7)      |
| - Unidad de terapia intensiva | 3 (8.5)      |
| Total de muertes              | 9 (25)       |

Tabla 1. Mortalidad del grupo de estudio NAVM= Neumonía asociada a ventilación mecánica.

Fuente: Neumonía intrahospitalaria asociada a pacientes con ventilación mecánica, del hospital regional de alta especialidad Dr. Gustavo Adolfo Roviroso Pérez en el área de urgencias, periodo enero 2016 a diciembre 2017.

## DISCUSIÓN

La frecuencia de NAVM reportada por Xie y colaboradores en 2018, encontraron que el 37% de los pacientes con apoyo ventilatorio por más de 48 horas, el 5% desarrollaron NAVM<sup>13</sup>. En el estudio realizado en el hospital de alta especialidad Gustavo A. Roviroso Pérez, se observó que del total de pacientes con NAVM, necesitaron apoyo ventilatorio de 2 a 5 días en el 31.4%, de 6 a 10 días el 40%, de 11 a 20 días el 22.9% y más de 20 días el 5.7%, existiendo la similitud y criterios con estudios previos para la NAVM y se cumple con un mínimo de 48 horas de intubación.

Fan, et. al., en 2016 en un meta-análisis en China definieron a la NAVM como una infección del parénquima pulmonar que se produce en pacientes hospitalizados por más de 48 horas después de la admisión y que está relacionada a la ventilación mecánica<sup>14</sup>. Los resultados encontrados en el presente estudio, muestran que la distribución de neumonía comunitaria fue del 41.2%, un 36% neumonía asociada a ventilación mecánica y un 13.4% de casos de neumonía hospitalaria; cabe señalar que la frecuencia de la NAVM, es mayor a la reportada a nivel mundial.

Frantzeskaki en 2018, determinaron que el riesgo de adquirir NAVM es del 3% por día durante los primeros 5 días y se reduce al 1% por día para los días siguientes<sup>5</sup>. En el actual estudio, en relación a la evolución de los pacientes con estancia en urgencias con AMV que desarrollaron NAVM se encontró: variación desde 2 días hasta 20 días con AMV y de ellos el 31.4% estuvo dentro de los primeros cinco días de NAVM.

Aykac en 2017, mencionan que una alta sospecha de NAVM se ve asociada a una temperatura corporal elevada, entendiéndose este signo vital como un reflejo en la termorregulación corporal secundario a la presencia de un patógeno a nivel pulmonar, con el fin de frenar la proliferación bacteriana<sup>11</sup>. De los resultados obtenidos en el presente estudio, se observó que el 74% de los pacientes presentaron temperatura corporal elevada lo cual corresponde a lo mencionado en el estudio de Aykac et. al., y solo el 11.4% (4 pacientes) presentaron normotermia.

Cabrini en el 2018, relacionan la importancia de una pronta intubación en aquellos pacientes que presentan traumatismos cráneo-encefálicos y cráneo-faciales, estos pacientes, requieren de manera inmediata una oxemia adecuada, porque a menudo presentan insuficiencia respiratoria aguda severa, inestabilidad hemodinámica e ingestión reciente de alimentos, lo cual aumenta la probabilidad del desarrollo de NAVM<sup>6</sup>. En el estudio realizado en el hospital Roviroso, el diagnóstico estuvo relacionado en un 71.4% a traumatismos cráneo-encefálico severo y un 20% con trauma cráneo-facial. Por su condición se requirió de intubación endotraqueal en el servicio de urgencias y con los riesgos implícitos para el desarrollo de NAVM.

Hashemi, et al, en 2017, observaron que todos los pacientes que no tenían signos de neumonía en el momento de la intubación y desarrollaron un nuevo infiltrado en la radiografía del tórax después de 48 horas de OI, junto con al menos dos de los síntomas, entre ellos fiebre, hipotermia, leucocitosis, leucopenia o presencia de secreciones purulentas pulmonares, se consideraron casos de NAVM<sup>15</sup>. Coincide con los resultados obtenidos en el estudio realizado en el Hospital Dr. Roviroso. los pacientes con NAVM, todos presentaron infiltrados neumónicos después de las 48 horas de hospitalización en el área de urgencias.

## CONCLUSIONES

El desarrollo de NAVM, está relacionado con el tiempo de exposición a la orointubación. Los signos clínicos y los cambios radiográficos, son relacionados a la sospecha de este tipo de neumonía y prácticamente en la totalidad de los casos, presentaron diagnósticos de ingreso relacionados a algún tipo de traumatismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Directrices sobre componentes básicos para los programas de prevención y control de infecciones a nivel nacional y de establecimientos de atención de salud para pacientes agudos. 2017. Recuperado de: <https://www.paho.org>.
2. American Association for the Study of Liver Diseases. Guidelines for treatment of chronic hepatitis. 2017. Recuperado de: <https://www.aasld.org>.
3. Safdar N, Musuuzza JS, Xie A, Hundt AS, Hall M, Wood K, Carayon P. Management of ventilator-associated pneumonia in intensive care units: a mixed methods study assessing barriers and facilitators to guideline adherence. *BioMed Central Infectious Diseases*. 2016; 16:349:1-9. doi: 10.1186/s12879-016-1665-1

4. Spatenkova V, Bradac O, Fackova D, Suchomel P. Low incidence of multidrug-resistant and nosocomial infection due to a preventive multimodal nosocomial infection control: a 10-year single centre prospective cohort study in neurocritical care. *BioMed Central Neurology*. 2016; 18:23:1-13. doi: [org/10.1186/s12883-018-1031-6](https://doi.org/10.1186/s12883-018-1031-6)
5. Frantzeskaki F, Orfanos E. Treating nosocomial pneumonia: what's new. *European Respiratory Society*. 2018; 23:4:1-3. doi: [org/10.1183/23120541.00058-2018](https://doi.org/10.1183/23120541.00058-2018).
6. Cabrini L, Landoni G, Baiardo R, Saleh O, Votta C, Fominskiy E, et. al. Tracheal intubation in critically ill patients: a comprehensive systematic review of randomized trials. *Critical Care*. 2018;22:6:1-9. doi: [10.1186/s13054-017-1927-3](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1927-3).
7. Srivilaithon W, Muengtawepong S, Sittichanbuncha Y, Patumanond J. Predicting Difficult Intubation in Emergency Department by Intubation Assessment Score. *Journal Clinical Medicine Rescue*. 2018;10:3:247-253. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3320w>
8. Gunjan., Ankesh., Shekhar S., et. al. Would "Suction above Cuff be a Better Option than the "Standard" Endotracheal Tube for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Randomized Study in Postoperative Neurological Patients. *Anesthesia Essays and Researches*. 2018;12:2 :480-483. doi: [10.4103/aer.AER\\_39\\_18](https://doi.org/10.4103/aer.AER_39_18)
9. Fan Y, Gao F, Wu Y, Zhang J, Zhu M, Xion L. Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2016; 20:338:1-13. doi: [10.1186/s13054-016-1506-z](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1506-z)
10. Francois T, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B, Timsit J. F., Esaied W., Neuville M., et. al. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000 Research*. 2017;1-1. doi: [10.12688/f1000research.12222.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.12222.1)
11. Aykac K., Ozsurekci Y, Tanir B. S. Future Directions and Molecular Basis of Ventilator Associated Pneumonia. *Canadian Respiratory Journal*. 2017;1-8. doi: [org/10.1155/2017/2614602](https://doi.org/10.1155/2017/2614602)
12. Walaszek M, Rózanska A, Walaszek Z. M, Wójkowska-Mach J. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia, microbiological diagnostic and the length of antimicrobial treatment in the Polish Intensive Care Units in the years 2013-2015. *BioMed Central Infectious Diseases*. 2018; 13:1-9. doi: [org/10.1186/s12879-018-3212-8](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3212-8)
13. Xie J, Yang Y, Huang Y, Kang Y, Xu Y, Ma X, et al. ,2018, The Current Epidemiological Landscape of Ventilator-associated Pneumonia in the Intensive Care Unit: A Multicenter Prospective Observational Study in China. *Infectious Diseases Society of America*. 2018 (67), 153-161. doi: [10.1093/cid/ciy692](https://doi.org/10.1093/cid/ciy692)
14. Fan Y, Gao F, Wu Y, Zhang J, Zhu M, Xion L. 2016, Does ventilator-associated event surveillance detect ventilator-associated pneumonia in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 20 (338), 1-13. doi: [10.1186/s13054-016-1506-z](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1506-z)
15. Hashemi H. et al., 2017. Clinical Features and Antimicrobial Resistance of Bacterial Agents of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in Hamedan, Iran. *Oma Medical Journal*. 32 (5), 403-408. doi: [10.5001/omj.2017.76](https://doi.org/10.5001/omj.2017.76).

# Diagnóstico clínico en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos

## Clinical diagnosis in patients with positive antiphospholipid antibodies

Herreros Fernández-Arroyo, P.<sup>1</sup>; Urra-Ardanaz, J. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

<sup>2</sup> Laboratorio de Inmunología. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

### Resumen

**Objetivo:** Conocer la relación entre la presencia de tres anticuerpos antifosfolípido: el anticoagulante lúpico y los anticardiolipina de isotipo IgM e IgG con el desarrollo de eventos trombóticos y de alteraciones en la coagulación y analizar el entorno clínico en el que aparecen dichos anticuerpos.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal en el que se han analizado de forma retrospectiva, en 123 pacientes con resultados positivos para al menos uno de los anticuerpos antifosfolípido en estudio, sus alteraciones en la coagulación, si padecen o han padecido algún evento trombótico, y el entorno clínico en el que se presentan estos anticuerpos.

**Resultados:** El 52,1% de los pacientes con anticoagulante lúpico positivo presentan algún tipo de alteración en las pruebas de la coagulación, frente al 43,75% de los pacientes con anticardiolipina de isotipo IgG y el 24,64% de los pacientes con anticardiolipina de isotipo IgM. El anticuerpo más frecuente en los pacientes con síndrome antifosfolípido primario es el anticardiolipina de isotipo IgM, que aparece en el 75%, mientras que en el caso de los pacientes con síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico, el anticuerpo más frecuente es el anticardiolipina de isotipo IgG, el cual se detecta en un 46,7%. De los pacientes que sufrieron evento trombótico, en el 45,94% se detectó anticardiolipina de isotipo IgM, frente al 43,24% con anticoagulante lúpico, y únicamente en el 16,22% se observó la presencia de anticardiolipina de isotipo IgG.

**Conclusiones:** El anticuerpo antifosfolípido que altera en mayor medida las pruebas de coagulación es el anticoagulante lúpico. Los anticuerpos anticardiolipinas de isotipo IgM son los más frecuentes en síndrome antifosfolípido primario, mientras que los anticardiolipina de isotipo IgG se asocian en mayor grado a SAF secundario, especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos anticardiolipinas de isotipo IgM representan un mayor riesgo de padecer eventos trombóticos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

*Palabras clave:* Anticuerpo;  
Trombosis; Antifosfolípido.

### Abstract

**Objective:** To know the relationship between the presence of three antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulant and the anticardiolipin of isotypes IgM and IgG with the development of thrombotic events and alterations in coagulation and also, study the clinical environment in which those antibodies appear.

**Material and methods:** Cross-sectional descriptive study in which we have analyzed retrospectively, in 123 patients with positive results for at least one of the antiphospholipid antibodies under study, their alterations in coagulation, if they suffer or have suffered any thrombotic event and the clinical environment in which these antibodies appear and.

**Results:** 52,1% of patients with positive lupus anticoagulant have some type of abnormality in coagulation tests, compared with 43,75% of patients with anticardiolipin of isotype IgG and 24,64% of patients with anticardiolipin of isotypes IgM. The most frequent antibody in patients with primary antiphospholipid syndrome is anticardiolipin of isotypes IgM, which appears in 75%, while in the case of patients with secondary antiphospholipid syndrome due to erythematosus systemic lupus, the most frequent antibody is anticardiolipin of isotypes IgG, which is detected in 46,7%. Among the patients who suffered thrombotic event, in 45,94% anticardiolipin of isotypes IgM was detected, compared with 43,24% with lupus anticoagulant, and only 16,22% with anticardiolipin of isotype IgG.

**Conclusions:** The antiphospholipid antibodies that alters coagulation tests to a greater extent is the lupus anticoagulant. Anticardiolipin of isotype IgM antibodies are the most frequent in primary antiphospholipid syndrome while anticardiolipin of isotype IgG are associated in a greater degree with secondary antiphospholipid syndrome, especially in patients with erythematosus systemic lupus. Anticardiolipin of isotype IgM antibodies represent a higher risk of thrombotic events in patients with positive antiphospholipid antibodies.

*Keywords:* Antibody; Thrombosis;  
Antiphospholipid.

## INTRODUCCIÓN

### Anticuerpos Antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido (aFL) representan un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que pueden ser de isotipos IgA, IgM o IgG dirigidos contra componentes de carácter lipídico de la membrana celular(1). Estos fosfolípidos pueden ser de carácter lipídico como la cardiolipina o proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos como la  $\beta$ 2-glicoproteína 1 ( $\beta$ 2GPI) y/o los complejos que se forman por la unión de ambos (1). Existen diferentes fosfolípidos frente a los que actúan los aFL y algunos resultan cada vez más importantes en la patogenia asociada con fenómenos trombóticos, como la cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol o fosfatidilcolina (1). Además, los aFL también pueden actuar frente a proteínas de unión a fosfolípidos o cofactores, como la  $\beta$ 2GPI, anexina V, proteínas C y S o la proteína de unión a la protrombina C4b (1).

Dentro de este grupo de anticuerpos, los más importantes son los anticardiolipinas (aCL) y los anti- $\beta$ 2GPI, aunque existen otros tipos, como la anti-protrombina y anti-fosfatidilserina. Los dos primeros se detectan mediante técnicas de enzimo-inmunoanálisis(2) y con el anticoagulante lúpico (AL) constituyen los criterios de laboratorio para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAF) (3).

El AL no constituye un anticuerpo reconocido contra una estructura concreta, es un fenómeno por el cual los aFL interfieren y alteran *in vitro* determinaciones analíticas basadas en los tiempos de coagulación que dependen de la presencia de fosfolípidos, prologándolos (1). Fundamentalmente el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) que mide la actividad de las vías intrínseca y común de la coagulación, tiempo de coagulación con caolín, tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (esta sustancia es capaz de inducir trombosis) y activador de la fase de contacto de la vía intrínseca (1).

El presente trabajo se centra en el estudio de los aFL y su relación con el SAF primario, además de enfermedades reumatológicas o vasculares en las que pueden aparecer. Los aCL se dirigen contra un fosfolípido aniónico conocido como cardiolipina. No obstante, estos pueden reaccionar con otras moléculas, como  $\beta$ 2-GPI, protrombina y fosfatidilinositol (3). Se pueden clasificar según el isotipo en IgM, IgG o IgA y en función de si son dependientes o independientes de la  $\beta$ 2-GPI. Los aCL dependientes de la  $\beta$ 2-GPI se observan con más frecuencia en el SAF, mientras que aquellos que son independientes del cofactor suelen aparecer de forma transitoria en las enfermedades infecciosas (3).

Los aCL y el AL son las determinaciones analíticas más utilizadas para el diagnóstico del SAF. No obstante, los aFL también aparecen en otras enfermedades autoinmunes, en infecciones, cáncer, consumo de determinados fármacos e incluso en pacientes sanos. La presencia aislada de aFL en un paciente asintomático, especialmente en una ocasión, no permite establecer el diagnóstico de SAF (2).

La concordancia entre la presencia de AL y aCL es de aproximadamente un 85% (3). En muchos casos, sin embargo, el AL incluye una población diferente de anticuerpos (3). Por lo tanto, las pruebas se deben realizar tanto para AL como para aCL y anti- $\beta$ 2GPI si se sospecha SAF sobre una base clínica (3).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal, llevado a cabo en el Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), en el que se han revisado las historias clínicas de un grupo de pacientes seleccionados por presentar resultados positivos en la determinación de aCL y AL.

## Pacientes

Se estudiaron pacientes con resultados positivos para aCL y/o AL durante un periodo de seis meses, con el objeto de analizar las alteraciones en la coagulación, la relación entre aCL y AL y el entorno clínico en el que se presentan estos autoanticuerpos.

Para acceder a los datos clínicos y analíticos de los pacientes, se han utilizado los sistemas de historia clínica electrónica MAMBRINO XXI y de Laboratorio SIGLO, respectivamente. Se recogieron datos analíticos acerca del perfil de coagulación básico (tiempo de protrombina, TTPA y fibrinógeno) que se realizaron utilizando las técnicas habituales en el laboratorio de hematología. En cuanto a los aspectos clínicos se recogieron datos correspondientes a los diagnósticos y la presencia o no de eventos trombóticos.

### Determinación del anticoagulante lúpico (AL)

Para su detección se ha utilizado el test del veneno de víbora de Russell. Este test se basa en la capacidad de esta sustancia para inducir la activación de la coagulación en presencia de fosfolípidos. El principio coagulante presente en el veneno es una enzima que activa directamente al factor X de la cascada de la coagulación. El factor X activado cataliza la transformación de protrombina a trombina en presencia del factor V activado, calcio y fosfolípidos. En el test, se utilizan los fosfolípidos y veneno de la víbora de Russell a unas concentraciones que se encuentran en valores límites de actividad, para dar un tiempo de coagulación en torno a los 25 segundos. El utilizar estas concentraciones límite hace que el ensayo sea sensible a ligeras modificaciones en la actividad de los fosfolípidos presentes, actividad que se ve modificada por la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Esto es debido a que estos anticuerpos interfieren con el rol promotor de la coagulación que cumplen los fosfolípidos en los ensayos *in vitro*. Un TTPA prolongado ( $\geq 30$  segundos) que no se corrige con la adición de un volumen igual de plasma normal sugiere la presencia de un AL en el plasma del paciente.

### Detección de anticuerpos anti Cardiolipina (aCL)

Para la medición de los aCL IgM e IgG, se ha utilizado la técnica de ELISA para su determinación semicuantitativa en el suero (kit de Autoimmune EIA Anti-Cardiolipin Test de Bio-Rad). Las muestras de suero diluidas en un medio que contiene  $\beta$ 2-GPI, calibradores y los controles se incuban en micropocillos recubiertos de cardiolipina. Esto permite que los aCL presentes reaccionen con el antígeno inmovilizado. Después de eliminar las proteínas séricas no unidas mediante lavado, se añaden los conjugados anti-IgG o anti-IgM humana marcados con peroxidasa de rábano picante, que forman complejos con los anticuerpos unidos a la cardiolipina. Tras un segundo lavado, el conjugado anticuerpo-enzima unida se analiza añadiendo tetrametilbencidina y agua oxigenada como sustrato cromógeno. El color se desarrolla en los pocillos a una intensidad proporcional a la concentración sérica de aCL.

Los resultados se obtienen determinando la densidad óptica de cada pocillo con un espectrofotómetro. El grado de coloración es proporcional a la cantidad de aCL presente en el suero del paciente. Las unidades se determinan en función de la coloración generada por calibradores con concentración de aCL conocidas, tanto para IgG como para IgM. La técnica realizada permite detectar la presencia de aCL tanto si se asocia con  $\beta$ 2-GPI como no, ya que este cofactor va añadido en el diluyente de muestras calibradoras y controles.

## RESULTADOS

### Pacientes

En el periodo analizado, se realizaron en el laboratorio del HGUCR solicitudes para la determinación de la presencia de aFL (AL y aCL) a aproximadamente 1500 pacientes. En la tabla 1 se presentan las solicitudes y sus resultados.

Se han seleccionado para el estudio un total de 123 pacientes que presentan aFL ya sean de los isotipos IgG o IgM y/o AL positivos tal como se muestra en la tabla 2. Se han excluido los pacientes que a pesar de tener aFL positivos, presentan una historia clínica incompleta que dificulta la interpretación de la información.

- De todos los pacientes con determinación positiva para aCL IgM, 17 de ellos tienen algún tipo de variación en las pruebas de coagulación (24,64 %) frente a 52 cuyas pruebas son normales (75,36 %). En cuanto a los pacientes con positividad para aCL IgG, 14 de ellos han tenido alteradas las pruebas de coagulación (43,75 %) mientras que 18 no las han presentado (56,25 %). Se observa una mayor correlación del isotipo IgM de aCL con alteraciones de las pruebas *in vitro* de coagulación.
- En cuanto a los pacientes que han presentado pruebas positivas para la detección de AL, cabe destacar que aproximadamente la mitad de ellos poseen alguna alteración en las pruebas de coagulación (52,1 %).

| PRUEBA | DETERMINACIONES | NEGATIVAS | %  | POSITIVAS | %  |
|--------|-----------------|-----------|----|-----------|----|
| AL     | 1505            | 1421      | 94 | 84        | 6  |
| aCLIgG | 1236            | 1160      | 94 | 76        | 6  |
| aCLIgM | 1237            | 1090      | 88 | 147       | 12 |

Tabla 1. Resultado de las determinaciones analíticas de anticuerpos antifosfolípido realizadas en el laboratorio de Inmunología del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

| PRUEBA          | Determinación positiva |
|-----------------|------------------------|
| aCLIgM          | 69 (56,1 %)            |
| aCLIgG          | 32 (26 %)              |
| aCLIgM y aCLIgG | 9 (7,3 %)              |
| AL              | 48 (39 %)              |

Tabla 2. Resultados de las determinaciones de anticuerpos antifosfolípido en los pacientes analizados en el estudio.

### Datos demográficos de los pacientes

En cuanto a la distribución por sexos, de los 123 pacientes, 46 fueron hombres (37,4%) y 77 mujeres (62,6%). La edad promedio ha sido de 50,6 años  $\pm$  15,68 años de desviación standard. En el grupo de hombres, la media de edad ha sido de 52,9  $\pm$  14,6 años y en el de mujeres de 49,2 años  $\pm$  16,23 años.

### Alteraciones de la coagulación en función de la presencia de anticuerpos antifosfolípido

Al analizar la relación entre las pruebas de coagulación y la presencia de aFL, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Por lo tanto, el aFL que, a la vista de los datos, puede alterar más la coagulación es el AL frente a los aCL y dentro de estos, los aCL isotipo IgM se asocian con mayor alteración de la coagulación que los de isotipos IgG.

### Diagnósticos asociados con la presencia de alteraciones de la coagulación y de anticuerpos antifosfolípido

En la tabla 3, se presentan los principales diagnósticos detectados y su frecuencia en la población a estudio.

Por lo tanto, los diagnósticos más frecuentes en nuestra población de estudio son el SAF primario y el lupus eritematoso sistémico (LES).

| Diagnóstico clínico                          | Pacientes N = 123 (%) |
|--|-----------------------|
| Síndrome Antifosfolípido Primario (SAF)      | 20 (16,3 %)           |
| Lupus Eritematoso Sistémico (LES)            | 15 (12,2 %)           |
| Anticoagulante Lúpico Positivo               | 8 (6,5 %)             |
| TTPA alargado                                | 6 (4,9 %)             |
| Síndrome Antifosfolípido Secundario (SAF 2º) | 4 (3,3 %)             |
| Trombosis Venosa Profunda (TVP)              | 4 (3,3 %)             |
| Tromboembolismo Pulmonar                     | 3 (2,4 %)             |
| Fenómeno de Raynaud                          | 3 (2,4 %)             |
| Migrañas con Aura                            | 2 (1,6 %)             |
| Metrorragia del Tercer Trimestre             | 2 (1,6 %)             |
| Ictus Isquémico Hemisférico Izquierdo        | 2 (1,6 %)             |
| Lupus Eritematoso Cutáneo                    | 2 (1,6 %)             |
| Abortos de repetición                        | 2 (1,6 %)             |
| Otros  | 37 (30,1 %)           |
| Sin diagnóstico definido                     | 13 (10,6 %)           |

Tabla 3. Diagnósticos de la población a estudio.

- El 75 % de los pacientes con SAF primario no presentan ninguna alteración de la coagulación y del 25 % restante que sí la presentan, cabe destacar que todos ellos tienen alterado únicamente el TTPA. En cuanto a los aFL presentes en estos pacientes, el 50 % tienen AL positivo, el 75 % presentan aCL IgM frente al 30 % con aCL IgG. Un 5 % tienen positivos ambos tipos de aCL.
- En cuanto a los pacientes con LES, el 33,3 % sí presentan alteraciones en las pruebas de coagulación, destacando que el 80 % de ellos tienen el TTPA alargado y un 20 % el TP alargado. Es muy interesante señalar que el anticuerpo más frecuente en los pacientes con LES es el aCL IgG, con un 46,7 % de los pacientes con

resultado positivo, a diferencia de los pacientes con SAF primario, que presentan mayor positividad para el aCL IgM. El 6,7 % tienen los dos aCL positivos, resultado muy parecido al observado en el SAF primario. Con respecto al AL, solo el 33,3 % de los pacientes con LES presentan positividad. Los pacientes con LES presentan mayores alteraciones en la coagulación y el aFL predominante es el aCL IgG. Para corroborar estos resultados, de todos los pacientes recogidos en el estudio con SAF secundario no debido a LES, el 75% presentaban resultados positivos para aCL IgG. De los resultados se deduce que el aCL IgG puede indicar la presencia SAF asociado a otra patología autoinmune mientras que aCL IgM se asocia en mayor grado a SAF primario.

### Eventos tromboticos en los pacientes

De los 123 pacientes analizados, 37 de ellos padecen o han padecido un evento trombotico (30%), mientras que 86 de ellos no (70%).

De los 37 pacientes con evento trombotico, 16 de ellos han tenido algún accidente cerebrovascular, 7 presentan o han presentado algún episodio de trombosis venosa profunda, 3 presentan tromboembolismo pulmonar, 2 han experimentado trombosis arterial, 1 ha sufrido un infarto agudo de miocardio y los 9 restantes han sufrido otros tipos de episodios tromboticos, como pueden ser el infarto renal y la disección aórtica, entre otros.

### Eventos tromboticos en función de la presencia de anticuerpos antifosfolípido

En la figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes que, habiendo sufrido algún evento trombotico, presentan positividad para los aFL. Destaca que el mayor efecto de los aFL sobre el desarrollo de eventos tromboticos viene mediado por los aCL IgM.

No obstante, el AL también aparece en un porcentaje significativo de los pacientes con algún evento trombotico, en concreto en el 43,24% de los pacientes, frente al 45,94% de los pacientes que habiendo presentado algún evento trombotico, mostraban positividad para aCL IgM. Por el otro lado, el aCL IgG sólo aparece en el 16,22% de los pacientes con episodio trombotico. Resulta interesante señalar que de todos los pacientes que presentan o han presentado algún episodio de trombosis venosa profunda, solamente uno de ellos presenta positividad para aCL IgG. Destaca de estos resultados el efecto que los anticuerpos aCL IgM y en menor grado el AL tienen sobre la predisposición de sufrir eventos tromboticos.

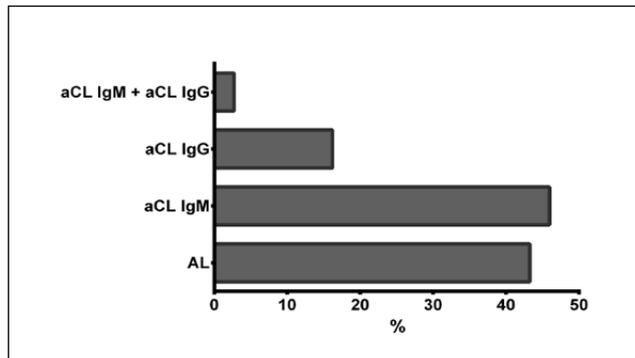


Figura 1. Presencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes que presentan o han presentado al menos un evento trombotico.

### DISCUSIÓN

La presencia de aFL es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del SAF y se encuentra relacionado con los eventos tromboticos y los abortos de repetición. No obstante, estos anticuerpos también pueden aparecer en otros contextos clínicos, como por ejemplo en el LES. En nuestro trabajo, el aFL más frecuentemente observado en el aCL IgM, seguido de AL y de aCL IgG. Este resultado es congruente con resultados de trabajos anteriores (4-11).

Con respecto al AL, cabe destacar que, debido a la naturaleza funcional de la prueba, este aFL se encuentra asociado a la presencia de otras alteraciones de la coagulación, como pueden ser las prolongaciones de los tiempos de protrombina o de cefalina. Estos resultados son lógicos teniendo en cuenta que AL es una prueba funcional de coagulación *in vitro* dependiente de fosfolípidos y no es una determinación de un anticuerpo específico. No obstante, dicha asociación con

alteraciones de la coagulación implica una relación con la presencia de eventos tromboticos algo inferior a la presencia de aCL IgM. En nuestro trabajo, se ha observado que el aFL que más se asocia con la presencia de episodios tromboticos no es el AL, sino el aCL IgM. Este resultado concuerda con el de un estudio realizado por Loch y Wiik, en el que se llevaron a cabo determinaciones para aCL IgM y aCL IgG en 162 pacientes que habían padecido algún evento trombotico en los 6 meses anteriores al análisis, y se observó que el aFL que aparecía en un mayor número de pacientes era aCL IgM(12). No obstante, en nuestro estudio, la asociación de AL con trombosis también es significativa, aunque sea ligeramente inferior a la de aCL IgM con evento trombotico. En un estudio realizado sobre 526 pacientes suecos con LES, se determinó que el aFL más frecuentemente observado era el AL seguido de aCL IgM y aCL IgG, y además, se llegó a la conclusión de que el AL tenía una asociación significativa con la presencia de eventos tromboticos(13). Por lo tanto, podemos afirmar que tanto aCL IgM como el AL se encuentran asociados a la presencia de evento trombotico, frente a aCL IgG, cuya asociación no es significativa.

En cuanto al tipo de evento trombotico, arterial o venoso, en nuestro trabajo no se ha encontrado positividad para los aCL en los pacientes con trombosis arteriales. Sin embargo, existe una asociación de aCL IgM con eventos tromboticos venosos. Nuestros resultados concuerdan con un estudio retrospectivo sobre 130 pacientes con LES y 35 pacientes con SAF primario que encontró una asociación de aCL IgM con eventos tromboticos venosos (14).

Con respecto a la relación existente entre los aFL y las patologías más frecuentes en nuestra población de estudio, resulta interesante señalar que el aFL que se observa con mayor frecuencia en los pacientes que presentan como diagnóstico principal SAF primario es el aCL IgM, dato coincidente con el resultado de un artículo realizado por Del Ross *et al*, en el que se llevaron a cabo una serie de determinaciones de aFL en 106 pacientes con SAF primario y se pudo demostrar la relevancia clínica del aCL IgM en esta patología, especialmente cuando concurrían eventos tromboticos venosos y/o arteriales (15). Además, a partir de este estudio, se empiezan a considerar los anticuerpos aCL IgM y anti-β2GPI como criterios de laboratorio válidos para la clasificación del SAF primario, especialmente cuando éstos se encuentran asociados y estables con el paso del tiempo (15).

En cuanto a los pacientes con LES, el aFL que aparece con mayor frecuencia en ellos es el aCL IgG. Esta conclusión es similar a la obtenida en un estudio descriptivo transversal en el que se midieron los títulos de los anticuerpos aCL IgM y aCL IgG en 155 pacientes con LES en el este y el oeste de la India y se observó que el 32,9% de ellos presentaban determinación positiva para aCL IgG frente al 31,5% que mostraba positividad para aCL IgM y el 16,4% para ambos anticuerpos simultáneamente(16).

### CONCLUSIONES

En este estudio se observa que el anticuerpo más frecuente en la población analizada fue el aCL IgM, seguido del AL y el menos frecuente, el aCL IgG, y que aquel que presentó mayor relación con alteraciones en las pruebas de coagulación *in vitro* era el AL, aunque esto no tuvo correlación con eventos tromboticos en los pacientes. Además, en el SAF primario, el anticuerpo más frecuente era aCL IgM, a diferencia del SAF secundario, donde el anticuerpo más frecuente era aCL IgG.

Con respecto a los diagnósticos, los más prevalentes en pacientes con aFL positivos fueron el SAF y el LES. En cuanto a los eventos tromboticos, un 30% de los pacientes con aFL positivos presentaron en algún momento al menos un fenómeno trombotico. Los fenómenos tromboticos más frecuentes en los pacientes con aFL positivos fueron los accidentes cerebrovasculares y la trombosis venosa profunda y el aFL que se asoció en mayor grado con fenómenos tromboticos fue el aCL IgM, y el menor el aCL IgG.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Sobrino Grande C, Villalobos Sánchez L, Valero Expósito M, García Villanueva MJ. Síndrome antifosfolípido. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. marzo de 2017;12(27):1551-9.
2. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 21 de septiembre de 2017;377(12):1177-87.
3. Ahluwalia J, Sreedharanunni S. The Laboratory Diagnosis of the Antiphospholipid Syndrome. *Indian J Hematol Blood Transfus*. marzo de 2017;33(1):8-14.
4. Stojanovich L, Kotic M, Djokovic A, Ilijevski N, Stanisavljevic N, Marisavljevic D. Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antiphospholipid antibody type and levels. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. mayo de 2012;41(3):223-6.
5. Camargo EW, Freire PV, Silva CA, Santos NR dos, Mota LMH da, Pereira RMR, et al. Antiphospholipid syndrome plus rheumatic fever: a higher risk factor for stroke? *Rheumatol Int*. junio de 2012;32(6):1721-5.
6. Sahebari M, Rastin M, Boostani R, Foroughipour M, Hashemzadeh K, Sadeghi SH. Subtypes of Antiphospholipid Antibodies in Neurologic Disorders: An Observational Study. *CRR*. 12 de diciembre de 2018;15(1):59-66.
7. Duarte-García A, Romero-Díaz J, Juárez S, Cicero-Casarrubias A, Fragoso-Loyo H, Núñez-Alvarez C, et al. Disease activity, autoantibodies, and inflammatory molecules in serum and cerebrospinal fluid of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Cognitive Dysfunction. *Liossis S-N*, editor. *PLoS ONE*. 3 de mayo de 2018;13(5):e0196487.
8. Hu Z, Jing X, Liu J, Li M, Ye Y, Chen Y. Simultaneous Quantification of Anticardiolipin IgG and IgM by Time Resolved Fluoroimmunoassay. *D'Auria S*, editor. *PLoS ONE*. 23 de septiembre de 2016;11(9):e0163682.
9. Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, Karnicki K, Gosk-Beirska I, Grill D, et al. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. *Neurology*. 19 de febrero de 2008;70(8):627-33.
10. Mehta N, Uchino K, Fakhraan S, Sattar MA, Branstetter BF, Au K, et al. Platelet C4d Is Associated With Acute Ischemic Stroke and Stroke Severity. *Stroke*. diciembre de 2008;39(12):3236-41.
11. Palomo I, Pereira J, Alarcón M, Vásquez M, Pinochet C, Vélez MT, et al. Prevalence and isotype distribution of antiphospholipid antibodies in unselected Chilean patients with venous and arterial thrombosis. *Clinical Rheumatology*. 1 de abril de 2004;23(2):129-33.
12. Locht H, Wiik A. IgG and IgM isotypes of anti-cardiolipin and anti- $\beta$  2-glycoprotein I antibodies reflect different forms of recent thrombo-embolic events. *Clin Rheumatol*. marzo de 2006;25(2):246-50.
13. Frodlund M, Vikerfors A, Grosso G, Skogh T, Wetterö J, Elvin K, et al. Immunoglobulin A anti-phospholipid antibodies in Swedish cases of systemic lupus erythematosus: associations with disease phenotypes, vascular events and damage accrual: IgA anti-APL antibodies and clinical events in Swedish cases of SLE. *ClinExpImmunol*. octubre de 2018;194(1):27-38.
14. Samarkos M, Davies KA, Gordon C, Loizou S. Clinical significance of IgA anticardiolipin and anti- $\beta$ 2-GP1 antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol*. marzo de 2006;25(2):199-204.
15. Del Ross T, Ruffatti A, Cuffaro S, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. The clinical relevance of the IgM isotype of antiphospholipid antibodies in the vascular antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research*. noviembre de 2015;136(5):883-6.
16. Doley D, Kakati S, Saikia L, Rajadhyaksha A, Nadkar M, Khadilkar P, et al. A Comparative Study of Anticardiolipin Antibodies among Systemic Lupus Erythematosus Patients from Western and Eastern India. *Journal of The Association of Physicians of India*. marzo de 2017;65:14-9.

# Resultados del embarazo en mujeres con infección por virus de la inmunodeficiencia humana

## Pregnancy outcomes in women with human immunodeficiency virus infection

Gámez-Belmonte, A.<sup>1</sup>; López-Ruz, M.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

<sup>2</sup> Hospital Universitario Virgen de las Nieves

### Resumen

**Introducción:** Desde la aparición de los primeros casos de infección por virus de la inmunodeficiencia humana se ha realizado un gran avance en el tratamiento y el control de la enfermedad, haciendo que pase a ser una enfermedad crónica. Esto también se cumple en el tratamiento y el seguimiento de las mujeres embarazadas que portan el virus, que transmiten cada vez con menos frecuencia la infección a sus hijos. En este estudio se analiza el seguimiento y los resultados de los embarazos de mujeres portadoras de la infección que han sido seguidas en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

**Métodos:** Para ello se recogieron las historias clínicas de las mujeres que cumplían estos requisitos y se analizaron las variables que influyen en el control de la infección y en la probabilidad de que la infección se transmita al hijo. Se estudiaron con más profundidad los casos en los que hubo transmisión vertical y los casos correspondientes a mujeres con infección congénita.

**Resultados:** Se observan unos resultados bastante favorables en lo que se refiere al control de la infección de estas pacientes, en especial a partir de la introducción del uso de la zidovudina como profilaxis intraparto. No hay casos de transmisión vertical desde 1997.

**Conclusiones:** Los embarazos en mujeres con infección por virus de la inmunodeficiencia humana se abordaron de manera eficiente con buenos resultados en general, y la mayor parte de las mujeres tuvieron hijos seronegativos.

*Palabras clave:* Zidovudina; Transmisión vertical; Terapia antirretroviral de gran actividad; Cesárea.

### Abstract

**Introduction:** Since the appearance of the first cases of human immunodeficiency virus infection, a great improvement in its treatment and control has been achieved, turning it into a chronic disease. This also occurs in the treatment and monitoring of pregnant women who carry the virus, who also pass on the disease to their children less frequently. In this study the monitoring and results of the pregnancy of women who carry the infection and are monitored in the University Hospital Virgen de las Nieves in Granada were analysed.

**Methods:** To this end, the medical records of the women who met these requirements were collected, and the variables that affect the control of the infection and its transmission to the child were studied. The cases with mother-to-child transmission and the ones in which the mother were infected perinatally were studied more thoroughly.

**Outcomes:** The results obtained are favourable when it comes to the control of the HIV infection of these patients, especially after the introduction of the zidovudine as a prophylaxis during labour. There have not been any new cases of mother-to-child transmission since 1997.

**Conclusions:** Pregnancies in women with human immunodeficiency virus infection were managed efficiently with good outcomes in general, and most of the women gave birth seronegative children.

*Keywords:* Zidovudine; Mother-to-child transmission; Highly active antiretroviral therapy; Caesarean delivery.

## INTRODUCCIÓN

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los grandes problemas actuales en salud desde la aparición de los primeros casos documentados en la década de 1980. Desde entonces, su manejo ha experimentado una revolución gracias a los avances en la terapia antirretroviral (TAR) y en su diagnóstico.

La principal forma de adquisición del VIH en la población pediátrica es la vertical (1, 2). Puede producirse intraútero, durante el trabajo del parto o tras el mismo, como consecuencia de la presencia del virus en la leche materna. Se considera que la mayor parte de los casos de transmisión ocurren durante el parto. El factor que interviene de manera más decisiva en este proceso es la carga viral en sangre materna, con tasas menores al 1 ó 2% de transmisión vertical en mujeres convenientemente tratadas con TAR durante el embarazo y con carga viral indetectable en el momento del parto. Es una cifra muy baja en comparación con el 25% de casos de transmisión vertical que se produce de media cuando la carga viral presenta niveles superiores y no se realiza profilaxis intraparto (1, 3-5). La TAR en este periodo, cumple la función de evitar la transmisión perinatal, además de tratar y controlar la infección de la madre, y deberá proporcionarse independientemente de la carga viral materna durante el embarazo (4).

Los primeros datos que hablan de la utilidad de la zidovudina intravenosa como profilaxis intraparto datan de 1994 (6). Es una medida utilizada además de la TAR, en mujeres embarazadas VIH+, cuando su carga viral sea superior a 1000 copias/ml y deberá valorarse con cargas virales entre 50 y 1000 copias/ml. También deberán tratarse con zidovudina oral durante 4 semanas, todos los niños nacidos de mujeres VIH+ con carga viral indetectable y se combinará con triple terapia si la carga viral de la madre es detectable en el momento del parto (7).

Es esencial mantener un seguimiento exhaustivo de las mujeres VIH+ durante el embarazo y un adecuado manejo del parto y del periodo posterior. Se alcanzará un mayor éxito en el control de la infección si se consigue tratar desde etapas tempranas del embarazo (7,8).

En este estudio, se propone analizar el seguimiento y los resultados obstétricos y neonatales de mujeres portadoras de VIH prestando atención a aquellos casos que acabasen con transmisión vertical.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las mujeres diagnosticadas de VIH cuyos embarazos hayan sido seguidos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada desde enero de 1990 hasta marzo de 2019. La información de las pacientes se recogió de las historias clínicas. El estudio fue previamente aprobado por el Comité Provincial de Ética de Granada.

Se localizaron 56 historias que cumplían esos requisitos, de las cuales 9 fueron rechazadas por carecer de información suficiente relacionada con el seguimiento de la infección o del embarazo. De esta manera, se contaron finalmente 47 historias de mujeres VIH+ para ser procesadas. De ellas se tenían datos de 64 embarazos, dado que para varias mujeres se registró más de un embarazo; tres de los cuales acabaron como abortos espontáneos y no considerados dentro del conteo de los partos, reduciendo el número de partos estudiados a 61.

Se ha considerado como no indicado el uso de la zidovudina intravenosa intraparto aquel que se realiza con carga viral indetectable a partir de 2013, ya que las guías españolas de ese año restringen la indicación de la misma a aquellas mujeres que presentan carga viral positiva en el momento del parto (9); mientras que en versiones anteriores de dichas guías se usaba independientemente de la carga viral (10).

## RESULTADOS

Se incluyen en las Tablas 1, 2 y 3 los datos obtenidos y posteriormente se exponen de manera detallada los casos correspondientes a transmisión vertical y a mujeres que adquirieron la infección por vía vertical y que, por tanto, han sido seguidas y tratadas durante más tiempo.

La forma de adquisición más frecuente en este grupo de mujeres es la sexual, seguida la debida al uso de drogas por vía parenteral.

La mayor parte de los embarazos terminaron con fetos vivos. La proporción de partos por cesárea frente a los partos por vía vaginal es parecida. La mayoría de las cesáreas se realizaron por causas de tipo obstétrico y la mayor parte de las realizadas exclusivamente por la infección por VIH son consideradas fuera de su indicación desde 2007 (Fig. 1). Se puso profilaxis intraparto con zidovudina intravenosa en aproximadamente un tercio de los casos, normalmente dentro de la indicación (Fig. 2).

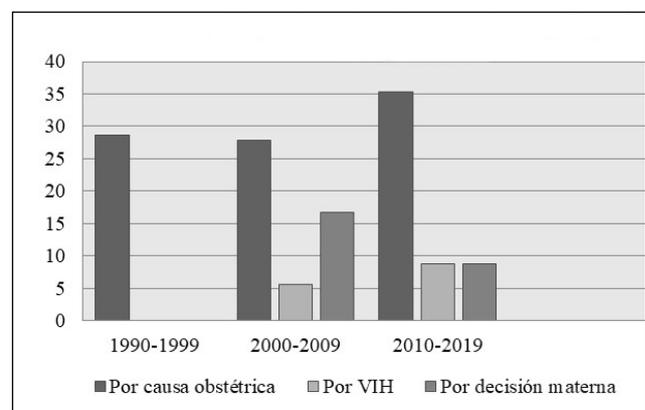


Figura 1. Porcentaje de partos acabados en cesárea según periodo de tiempo.

La figura 1 refleja cómo la proporción de partos acabados en cesárea aumentó en el periodo entre los años 2000 y 2009 (50%), quedando aproximadamente igual en el periodo siguiente (52,93%). La principal causa de cesárea en todos los casos es la obstétrica. No hay datos de cesáreas debidas a la propia infección por VIH antes del año 2000.

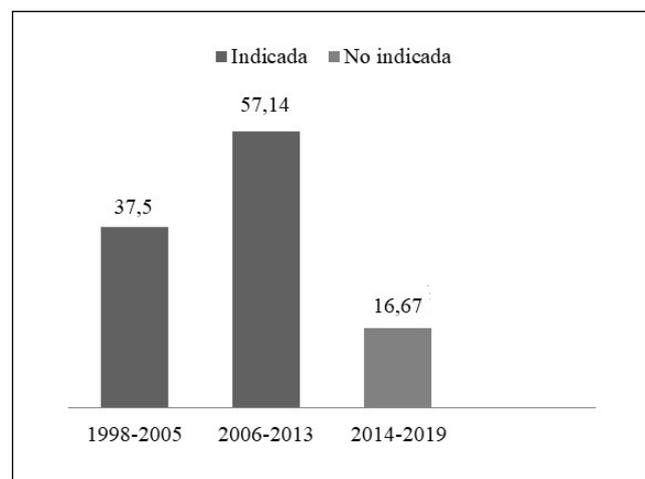


Figura 2. Porcentaje de partos en los que se aplicó profilaxis con zidovudina.

Tal y como muestra la figura 2, desde el inicio del uso de la zidovudina en la muestra como profilaxis intraparto en 1998, su uso se fue incrementando en los años posteriores, pero a partir de 2014 sólo se recogen en la muestra como usos fuera de indicación.

| Nacionalidad  |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Española</li> <li>• Extranjeras               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Europeas</li> <li>○ Africanas</li> <li>○ Desconocida</li> </ul> </li> </ul>   | 35 [74.47%]<br>12 [25.53%]<br>3 [6.38%]<br>7 [14.89%]<br>2 [4.26%]  |
| Edad diagnóstico Infección VIH  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;10 años:</li> <li>• 10-20 años:</li> <li>• 20-30 años:</li> <li>• &gt;30 años:</li> <li>• Desconocida:</li> </ul>  | 4 [8.51%]<br>3 [6.38%]<br>22 [46.80%]<br>9 [19.15%]<br>9 [19.15%]   |
| Forma de adquisición del VIH  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vertical:</li> <li>• Parenteral:</li> <li>• Sexual:</li> <li>• Parenteral:</li> </ul>  | 4 [8.51%]<br>6 [12.77%]<br>34 [72.34%]<br>3 [6.38%]   |
| Momento del diagnóstico del VIH respecto al embarazo  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previo:</li> <li>• Posparto:</li> <li>• Durante embarazo</li> </ul>  | 35 [74.47 %],<br>3 [6.38%]<br>9 [19.15%]  |
| Estadío de la infección VIH en el embarazo  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• A1:</li> <li>• A2:</li> <li>• A3:</li> <li>• B1:</li> <li>• B2:</li> <li>• B3:</li> <li>• C1:</li> <li>• C2:</li> <li>• C3:</li> <li>• Desconocido:</li> </ul>   | 10 [21.27%]<br>16 [34.04%]<br>4 [8.51%]<br>1 [2.13%]<br>2 [4.26%]<br>2 [4.26%]<br>0 [0%]<br>1 [2.13%]<br>6 [12.77%]<br>5 [10.42%]   |
| Tipo de tratamiento antirretroviral durante el embarazo   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITIN + IP</li> <li>• ITIN:</li> <li>• IP+II:</li> <li>• ITIN+ITINt+IP:</li> <li>• ITIN+ +II:</li> <li>• ITIN+ITINN:</li> <li>• ITIN+II:</li> <li>• IP:</li> <li>• ITINN+II+IP:</li> <li>• ITIN+ITINN+ITINt:</li> <li>• ITIN+ITINT:</li> <li>• ITIN+ITINN+IP:</li> <li>• No tratado:</li> <li>• Desconocido:</li> </ul> | 16 [23.19%],<br>3 [4.35%]<br>1 [1.45%],<br>9 [13.04%]<br>11 [15.94%]<br>5 [7.25%],<br>2 [2.90%]<br>4 [5.80%]<br>1 [1.45%],<br>4 [5.80%]<br>2 [2.90%]<br>1 [1.45%],<br>3 [4.35%]<br>7 [10.15%] |

Tabla 1. Datos demográficos, epidemiológicos y clínicos.  
Número total de casos: 47

ITIN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos;  
ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITINt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; IP: inhibidores de la proteasas; II: inhibidores de la integrasa

| Forma de concepción  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natural:</li> <li>• Técnicas de reproducción asistida</li> </ul>  | 62 [96.88%]<br>2 [3.12%]  |
| Carga Viral media en el embarazo   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indetectable todo el embarazo:</li> <li>• Se consiguió negativización durante el embarazo:</li> <li>• 50-1000 copias/ml:</li> <li>• 1000-10000 copias /ml:</li> <li>• Desconocida:</li> </ul> | 48 [75%]<br>6 [9.38%]<br>2 [3.13%]<br>5 [7.81%]<br>3 [4.69%]  |
| Procedimientos invasivos en embarazo   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno:</li> <li>• Amniocentesis:</li> <li>• Rotura artificial de membranas (RAM):</li> <li>• Desconocido:</li> </ul>  | 42 [65.63%]<br>1 [1.56%]<br>7 [10.94%]<br>14 [21.88%]   |
| Rotura prematura de membranas (Respecto a partos)  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí:</li> <li>• No:</li> </ul>   | 7 [11.48%]<br>54 [88.52%]   |
| Duración de rotura de membranas  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;4 h</li> <li>• &lt;4h 1 (1.64%)</li> <li>• Desconocida</li> </ul>   | 13 (21.31%) de los cuales transmisión vertical 2 (3.28%)<br>10 (16.39%) de los cuales transmisión vertical<br>38 (62.30%) |

Tabla 2. Evolución del embarazo  
Número de embarazos: 64

| Año de parto   |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2007:</li> <li>• 2007-2013:</li> <li>• 2013-2018:</li> <li>• &gt;2018:</li> <li>• Desconocido:</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>16 [26.23%]</li> <li>25 [40.98%]</li> <li>12 [19.67%]</li> <li>6 [9.84%]</li> <li>2 [3.28%]</li> </ul>   |
| Resultado del parto  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feto vivo:</li> <li>• Feto muerto:</li> <li>• Feto vivo posteriormente fallecido:</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>57 [93.44%]</li> <li>2 [3.28%]</li> <li>2 [3.28%]</li> </ul>   |
| Edad gestacional   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• A término (37-42 SG):</li> <li>• Postérmino (&gt;42SG):</li> <li>• Pretérmino (&lt;37):</li> <li>• Desconocida:</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>42 [68.85%]</li> <li>1 [1.64%]</li> <li>5 [8.20%]</li> <li>12 [19.67%]</li> </ul>  |
| Inducción  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• No:</li> <li>• Sí:</li> <li>• Desconocido:</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>31 [50.82%]</li> <li>16 [26.23%]</li> <li>14 [22.95%]</li> </ul>   |
| Tipo de parto  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginal: 20</li> <li>  ○ Instrumental</li> <li>  ○ Vacuo:</li> <li>  ○ Fórceps:</li> <li>  ○ Espátula:</li> <li>• Cesárea:</li> <li>• Desconocido:</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>[32.79%]</li> <li>5 [8.20%]</li> <li>3 [4.92%]</li> <li>1 [1.64%]</li> <li>1 [1.64%]</li> <li>33 [54.10%]</li> <li>3 [4.92%]</li> </ul>  |
| Causa de cesárea   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Causas obstétricas:</li> <li>• Por VIH:</li> <li>• Decisión materna:</li> <li>• Otras causas:</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>19 [57.57%]</li> <li>4 [12.12%]</li> <li>8 [24.24%]</li> <li>2 [6.06%] (interés fetal)</li> </ul>  |
| Profilaxis intraparto con AZT  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• No:</li> <li>• Sí:</li> <li>  ○ Indicada:</li> <li>  ○ No indicada</li> <li>• Desconocido:</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>29 [47.54%]</li> <li>21 [34.43%]</li> <li>18 [29.51%] (8 con carga viral detectable o desconocida; 10 con carga viral indetectable antes de 2013)</li> <li>3 [4.69%]</li> <li>11 [18.03%]</li> </ul> |
| Carga viral intraparto   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indetectable:</li> <li>• &lt;1000:</li> <li>• &gt;1000:</li> <li>  ○ No inicio de control hasta después del parto:</li> <li>  ○ Control irregular:</li> <li>• Desconocida:</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>47 [77.05%]</li> <li>1 [1.64%]</li> <li>3 [4.92%]</li> <li>1 [1.64%]</li> <li>2 [3.28%]</li> <li>10 [16.40%]</li> </ul>  |

Tabla 3. Manejo del parto, resultados obstétricos  
Número de partos: 61

El porcentaje de partos en los que hubo carga viral detectable en sangre materna fue disminuyendo con los años (Fig. 3) Los pocos casos de transmisión vertical se corresponden con mujeres con un mal seguimiento de la infección o con un diagnóstico posterior al parto y eran anteriores a la introducción de zidovudina intravenosa en profilaxis intraparto. No ha habido nuevos casos de transmisión vertical desde 1997.

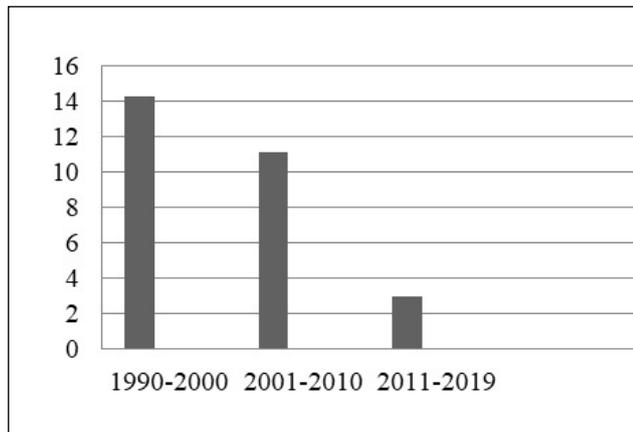


Figura 3. Porcentaje de partos en los que hay carga viral detectable en sangre materna.

El porcentaje de mujeres que llegan al parto con carga viral detectable se va reduciendo a lo largo de los periodos de tiempo señalados.

Dentro de la muestra de estudio, el porcentaje de fetos vivos es muy alto, con solo dos fetos muertos que no fueron estudiados con autopsia. Posteriormente, solo hubo dos niños nacidos vivos pero fallecidos posteriormente, uno VIH- y otro VIH+ fallecido a los cuatro años. Éste es el único de los tres casos de transmisión vertical que acaba con la muerte documentada del niño.

Contamos con tres casos en los que se produjo transmisión vertical al niño, de los cuales sólo uno tiene un diagnóstico de la infección materna posterior al embarazo, y los otros dos tuvieron un seguimiento irregular en consulta de enfermedades infecciosas y abandonos del tratamiento antirretroviral durante el embarazo. Los datos de la carga viral a lo largo de la gestación no son conocidos en ninguno de ellos. Otro dato en común es que en los tres se practicó una rotura artificial de membranas. Los tres fetos nacieron vivos, fueron partos vaginales y no se acompañaron de morbilidad asociada. Eso supone un porcentaje de casos con transmisión vertical de algo menos del 5%. Todos ellos se produjeron en la década de 1990 a 1999. Los casos en los que se produjo transmisión vertical cuentan con las siguientes características:

- Paciente a: Año de parto: 1990. Infección diagnosticada antes del embarazo. El seguimiento fue irregular y con periodos de pérdida de seguimiento. La madre presentaba problemas psicoafectivos. La carga viral no se monitorizó durante el embarazo ni en el parto, pues la técnica no estaba disponible en esas fechas. No se administró profilaxis con zidovudina intravenosa. Se llevó a cabo una rotura artificial de membranas (RAM) y el parto fue vaginal. El niño nació vivo sin más comorbilidades documentadas.
- Paciente b: Año de parto: 1991. El diagnóstico de la infección fue posterior al embarazo y, por tanto, con seguimiento posterior. Fue un parto vaginal con realización de RAM. Dado que la mujer no había sido aún diagnosticada de VIH hasta el parto no se administró profilaxis con zidovudina intravenosa. El parto terminó con un recién nacido vivo sin más patología documentada.

- Paciente c: Año de parto: 1997. Tuvo un seguimiento irregular y complejo, con mala adherencia al tratamiento y la madre padeció problemas psicoafectivos. Debido al mal seguimiento no se cuenta con datos sobre la carga viral en el embarazo. Se realizó una rotura artificial de membranas (RAM), con parto vaginal. No se realizó profilaxis con zidovudina intravenosa. El resultado del parto fue un recién nacido vivo que fallecería a los cuatro años.

Los embarazos en mujeres con adquisición vertical de su infección; es decir, niñas que nacieron VIH+ y llevan siendo seguidas y tratadas desde su nacimiento, presentaron los siguientes resultados:

- Paciente d: Nacida en 1989. Buena adherencia a la TAR y al seguimiento, consiguiendo carga viral en embarazos y en parto indetectables. Se practicó profilaxis con zidovudina intravenosa. Durante el parto se realizó RAM y necesitó instrumentalización con vacío. Terminó con un hijo nacido vivo y sano.
- Paciente e: Nacida en 1994. Diagnosticada de SIDA por neumonía recurrente. Seguimiento irregular con dificultades para conseguir el control de la infección, pero llegando a conseguir carga viral en embarazos indetectable, con carga viral positiva para VHC. Tuvo dos abortos, un embarazo acabado con muerte fetal sin autopsia posterior y dos hijos vivos, uno de ellos con transmisión vertical de VHC pero sin transmisión de VIH a ninguno de sus hijos. En los embarazos a término no se realizaron procedimientos invasivos y no se tienen datos sobre la forma en la que se llevaron a cabo los partos. Se llegó al parto con carga viral negativa y no se usó zidovudina intravenosa.
- Paciente f: Nacida en 1994. Buena adherencia a la TAR y al seguimiento, logrando carga viral en sus dos embarazos indetectable. Sus dos hijos nacieron sanos tras partos acabados en cesárea por causa obstétrica, pero en el segundo se desarrolló una amenaza de parto prematuro (APP) y una rotura prematura de membranas (RPM) pretérmino. La carga viral durante los partos fue indetectable, usándose zidovudina intravenosa en el primero.
- Paciente g: Nacida en 1999. Buena adherencia a la TAR y al seguimiento, con carga viral en embarazos indetectable. Durante el embarazo tuvo carga viral positiva para VHC y se produjo una APP. El parto terminó con cesárea electiva por la infección por VHC. El embarazo terminó con un hijo nacido vivo y sano, la carga viral era indetectable y no precisó zidovudina intravenosa.

Como vemos los 4 casos de mujeres que tuvieron infección congénita y quedaron embarazadas tuvieron seis hijos seronegativos.

## DISCUSIÓN

Respecto a la forma de adquisición de la infección en estas mujeres, se sigue la tendencia común al resto del país, predominando, la transmisión sexual en mujeres desde el año 2002, cuando según el informe del Ministerio de Sanidad los casos de mujeres estudiadas por VIH se igualaron entre transmisión sexual y parenteral por consumo de drogas intravenosas, para mantener un predominio de la vía sexual en adelante. (11).

El número de casos en los que se realiza tratamiento antirretroviral adecuado y llegan con carga viral indetectable al parto en nuestra serie, va aumentando a lo largo del tiempo como queda reflejado en la figura 3 y está por encima de los porcentajes estudiados en toda España según los datos del Ministerio de Sanidad. (11) La disminución progresiva del

porcentaje de mujeres que llegan con carga viral detectable al parto es un reflejo de la mejora en los tratamientos y de su extensión a la práctica totalidad de mujeres seropositivas.

En la muestra, en torno a la mitad de los partos se practicó cesárea (54.1%), en cuatro de ellas se realizó por ser la madre VIH (6.56%) aunque sólo en un caso se contaba con carga viral positiva, de manera que en la mayor parte de las ocasiones no se tiene en cuenta la recomendación de practicar un parto vaginal cuando la carga viral es indetectable (7, 8, 9) Las primeras indicaciones sistematizadas de cesárea por la infección por VIH surgen a partir de un metanálisis en 1999 (5). A partir de ese momento, el porcentaje de casos que terminan en cesárea está en torno al 50%; son cifras inferiores a las vistas en países como Nueva Zelanda, Australia o Reino Unido que, según el estudio de O'Donovan et al. pueden llegar al 70% (12) Sin embargo, sí son cifras superiores a la media en población general en España, situada entre los años 2001 y 2013 en el 20% según los datos del Ministerio de Sanidad (13)

En ninguno de los casos con transmisión vertical se realizó la profilaxis con zidovudina intravenosa. La explicación a esto último puede encontrarse en la fecha de los partos, que datan de 1990, 1991 y 1997. Las primeras recomendaciones en Europa para el uso de zidovudina intravenosa intraparto no aparecieron hasta 1998 (14). El caso de 1997 es el último de transmisión vertical documentado en la muestra, de manera que, a pesar de existir múltiples casos de mala adherencia a la TAR de la madre en el embarazo de manera posterior, son pocos los casos que presentaron una carga viral detectable y en ellos se utilizó zidovudina intravenosa como profilaxis.

En la muestra no hay más casos de transmisión vertical desde el uso de la profilaxis con zidovudina intravenosa en el protocolo del hospital en 1998, a lo cual ha contribuido además el mejor control de la carga viral de las madres, con cifras de positividad de los nacidos por debajo de las cifras europeas, y también de las generales a nivel mundial registradas por la OMS (15)

La casuística de las mujeres con adquisición vertical de la infección que han quedado embarazadas en nuestra serie, que fueron cuatro mujeres con seis partos, difieren de las observadas en series de casos, dado su buen manejo respecto al control de la carga viral y resultados obstétrico-infectológicos. La tónica general en este tipo de embarazadas VIH, es que hay una tendencia importante a mayor tasa de complicaciones, de resistencias al tratamiento antirretroviral, peor seguimiento y a llegar con carga viral detectable al parto de manera sensiblemente más frecuente que el resto de mujeres embarazadas portadoras del virus. Así en el estudio de Bryrne et al. (16) establecen un riesgo tres veces mayor de carga viral detectable en parto; Prieto et al. (17) cuentan con un 14.3% de mujeres en este perfil que llegan con carga viral detectable a los partos y Badell et al. (18) reflejan sólo un 35% de casos con carga viral indetectable al parto. Las cifras obtenidas en dichos estudios reflejan una situación más comprometida que las de nuestra serie, en la que se ha tenido más éxito del promedio en este perfil de pacientes, aunque su manejo obstétrico e infectológico sigue siendo más complejo que en las mujeres con infección adquirida por otras vías.

Respecto a los tratamientos antirretrovirales utilizados, vemos en la tabla 1 como han sido muy diferentes, relacionado ello, con la diferente disponibilidad de fármacos para cada paciente en relación a la fecha del embarazo y a las resistencias de las que eran portadoras.

Como puede verse en la tabla 1, siete mujeres de nuestra serie, en estadio SIDA (por neumonías de repetición, neumonía por *P. jirovecii*, tuberculosis activa y la encefalopatía por VIH -datos no presentados-) logran embarazos, predominando globalmente los estadios menos avanzados, lo cual puede deberse a que la fertilidad está más comprometida en estadios avanzados de la infección e igualmente a que en los últimos años hay más mujeres con inicio precoz del tratamiento antirretroviral y por tanto en estadios menos avanzados y que desean embarazos debido a los buenos resultados obstétricos.

Nuestro trabajo presenta la limitación de pertenecer a un solo hospital, estar basado en el estudio de las historias que en algunos casos estaban incompletas y por tanto no tener los datos totales de las embarazadas VIH+ del hospital, no debiendo asumirse que los datos aquí presentados sean extrapolables al resto de las mujeres VIH+ embarazadas en nuestro país.

Concluimos que, son pocas las mujeres que llegan a estadios avanzados de la infección, que la mayoría adquirieron la infección por vía sexual, y la adquisición vertical representa un porcentaje muy reducido de mujeres. Así mismo, la mayoría de las mujeres tuvieron un seguimiento correcto y una buena adherencia al tratamiento, estando presentes las patologías psicoafectivas y los problemas sociales, entre los casos que no se cumplen las premisas anteriores. Las mujeres que mantenían adherencia al seguimiento y a la TAR consiguieron carga viral indetectable en el parto.

Debemos resaltar igualmente, que en la actualidad es excepcional en nuestro medio en general, la positividad para el VIH de un niño nacido de una madre seropositiva debido al excelente control de las embarazadas VIH+.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gillespie, S L. Epidemiology of pediatric HIV infection [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: Up To Date. 2018 [citado 8 abril 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pediatric-hiv-infection?search=hiv%20pediatrics&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pediatric-hiv-infection?search=hiv%20pediatrics&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)
- Haruna TS, Assenga E, Shayo J. A qualitative study on the voluntariness of counselling and testing for HIV amongst antenatal clinic attendees: do women have a choice?. BMC Med Ethics [Internet]. 2018;19(1):92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463559/>
- Committee on Obstetric Practice; HIV Expert Work Group. ACOG Committee Opinion No. 751: Labor and Delivery Management of Women With Human Immunodeficiency Virus Infection. Obstet Gynecol [Internet]. 2018;132(3):e131-e137. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134427/>
- Hughes BC-U, S. Antiretroviral and intrapartum management of pregnant HIV-infected women and their infants in resource-rich settings [Internet] Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2018 [citado 8 abr 2019] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/antiretroviral-and-intrapartum-management-of-pregnant-hiv-infected-women-and-their-infants-in-resource-rich-settings>.
- International Perinatal HIV Group, Andiman W, Bryson Y, et al. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med. [Internet] 1999;340(13):977-987. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10099139/>
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. [Internet] 1994;331(18):1173-1180. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7935654/>
- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). [Internet] Madrid: GeSIDA; c2018 [citado 27 nov 2018]. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la trans-

- misión vertical del niño expuesto;114. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida\\_VIH\\_embarazo.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf).
8. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):585-596. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070234/>
  9. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). [Internet] Madrid: GeSIDA; c2013 [citado 5 abr 2019]. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, el embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto; 113. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidacyrc2013-SeguimientoinfVIHEmbarazo.pdf>
  10. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). [Internet] Madrid: GeSIDA; c2007 [citado 5 abr 2019] Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical; 102. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/04/DcyRc\\_Recomendaciones\\_seguimientoinfeccion\\_VIH\\_en\\_la\\_reproduccion\\_embarazo\\_prevencion\\_transmision\\_vertical.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/04/DcyRc_Recomendaciones_seguimientoinfeccion_VIH_en_la_reproduccion_embarazo_prevencion_transmision_vertical.pdf).
  11. Hernando V, Ruiz-Agüero M, Díaz A. Epidemiología del VIH y otras infecciones de transmisión sexual en mujeres. [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018 [citado 10 abr 2019] Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeMujeres2018.pdf>.
  12. O'Donovan K, Emeto TI. Mother-to-child transmission of HIV in Australia and other high-income countries: Trends in perinatal exposure, demography and uptake of prevention strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. [Internet] 2018;58(5):499-505. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787622/>
  13. Secretaría General de Sanidad y Consumo, Calidad e Innovación, Dirección General de Salud Pública, Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Evolución de la Tasa de Cesáreas en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud: Años 2001 – 2011 [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013 [citado 10 abr 2019] Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev\\_de\\_Tasa\\_Cesareas.pdf](http://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev_de_Tasa_Cesareas.pdf).
  14. Akehurst C NA. Recommendations on the use of zidovudine to prevent mother to child transmission of HIV. *Euro Surveill*. [Internet]. 1998 [citado 10 abr 2019]; 2(42): pii=1141. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esw.02.42.01141-en>
  15. UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [Internet]. Ginebra: UNAIDS; c2017 [citado 10 abr 2019]. When women lead change happens. Women advancing the end of AIDS. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/when-women-lead-change-happens\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/when-women-lead-change-happens_en.pdf)
  16. Byrne L, Sconza R, Foster C, Tookey PA, Cortina-Borja M, Thorne C. Pregnancy incidence and outcomes in women with perinatal HIV infection. *AIDS*. 2017;31(12):1745-1754. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590327/>
  17. Prieto LM, Fernández McPhee C, Rojas P, et al. Pregnancy outcomes in perinatally HIV-infected young women in Madrid, Spain: 2000-2015. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183558. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28841701/>
  18. Badell ML, Kachikis A, Haddad LB, Nguyen ML, Lindsay M. Comparison of pregnancies between perinatally and sexually HIV-infected women: an observational study at an urban hospital. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:301763. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24106419/>

## Valoración de cuerpos amiláceos en epilepsia refractaria

### Evaluation of corpora amylacea in refractory epilepsy

García-Fernández, J.<sup>1</sup>; García-Fernández, M. M.<sup>4</sup>; García-Fernández, M.<sup>1</sup>; Acal-González, C.J.<sup>3</sup>; García-del-Moral R.<sup>2</sup>; Ríos-Pelegrina, R.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Granada.

<sup>2</sup> Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

<sup>3</sup> Departamento de Estadística e Investigación Operativa e IEMath-GR, Universidad de Granada.

<sup>4</sup> Hospital Universitario Son Espases, Palma, Islas Baleares.

#### Resumen

**Objetivos:** El objetivo de esta investigación es comprobar si existe relación entre la densidad de cuerpos amiláceos (CoA) y diferentes parámetros clínicos de la enfermedad. Comparar la valoración de CoA con la técnica de Hematoxilina-Eosina (HE) frente a la tinción de PAS. Evidenciar si existe relación entre la densidad de CoA hipocampales y la sobreexpresión de nestina.

**Métodos:** Análisis histológico de muestras de 14 pacientes. Para el conteo de los CoA se utilizaron indistintamente los puntajes en bruto, así como los valores por grados en una escala semicuantitativa según los criterios de Cherian *et al.* Para medir la evolución postquirúrgica se utilizó la escala de Engel modificada.

**Resultados:** La proporción muestral que presenta CoA en el hipocampo concuerda con la proporción encontrada en diferentes estudios. Se han obtenido evidencias significativas para indicar que el conteo es distinto según el tipo de tinción, siendo mayor con la técnica del PAS. Se aprecia que la densidad de CoA en el hipocampo y corteza está relacionada directamente con su densidad en estructuras parahipocampales.

Con respecto a la edad de inicio, hay indicios de significación. Igualmente sucede con la evolución postquirúrgica. En relación con la duración de periodo de crisis, puede observarse que las variables son independientes.

Se ha encontrado una asociación directa entre la sobreexpresión de nestina y la densidad de CoA hipocampales.

**Conclusiones:** En pacientes con Epilepsia Refractaria (ER), se constata un frecuente acúmulo de CoA, siendo mejor su evaluación con la tinción del PAS.

Con respecto a la asociación entre la densidad de CoA y la edad de inicio de la enfermedad hay indicios de significación. Igualmente sucede con la evolución posquirúrgica.

Sería conveniente continuar con las investigaciones en este campo para contrastar el papel de los CoA en la ER.

*Palabras clave:* Epilepsia refractaria; Esclerosis Hipocampal; Cuerpos amiláceos.

#### Abstract

**Objectives:** The purpose of this study is to check whether there is or not a relationship between CoA density and different clinical parameters of the disease established. Compare the assessment of CoA with Hematoxylin-Eosin technique against PAS staining. It is also intended to check if it exists a relationship between hippocampal CoA density and Nestine overexpression.

**Methods:** Histological analysis of 14 patients. For the counting of the CoA, raw scores were used interchangeably, as well as discretized values on a semi-quantitative scale according to Cherian *et al.* criteria. The modified Engel scale was used to measure post-surgical evolution.

**Results:** The proportion of CoA in the hippocampus matches the proportion found in different studies: 64.3%. At  $\alpha=0.05$ , there is significant evidence to observe that the counting is different depending on the type of staining used in the slides. The average number of CoA is higher with the PAS. It is seen that the density of CoA in the hippocampus and cortex is directly related to its density in parahippocampal structures.

With regard to the relation between CoA density and age of onset, there are signs of significance. As well as in the post-surgical evolution.

With regard to the duration of the crisis period, was found that both variables are independent. Finally, it is observed that there is a direct association between Nestine overexpression and hippocampal CoA density.

**Conclusion:** In patients with Refractory Epilepsy (ER), CoA presence is commonly verified, with a better evaluation with PAS staining. Respectfully to the relation between CoA density and age of onset, there are signs of significance, as well as post-surgical evolution with the modified Engel scale. It would be convenient to continue with the investigations in this field to contrast the role of CoA in ER.

*Keywords:* Refractory epilepsy; Hippocampal sclerosis; Corpora amylacea.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en nuestro medio. Su prevalencia es de 14,87 casos por cada 1000 habitantes. En España unas 700.000 personas han padecido epilepsia a lo largo de su vida y aproximadamente 250.000 personas padecen una epilepsia activa (prevalencia de 5,79 casos por cada 1000) (1).

La epilepsia es una enfermedad con un gran impacto sobre la vida de los pacientes y sus familiares y con un elevado coste económico. Alrededor del 30% de las epilepsias no pueden ser controladas con fármacos. Son las denominadas epilepsias refractarias (2). En estos casos el tratamiento quirúrgico se constituye como alternativa al tratamiento farmacológico. La esclerosis hipocampal en los adultos y la displasia cortical focal en niños, suelen ser el sustrato patológico más frecuente en las muestras analizadas. Además, en alrededor de un 60% de los exámenes microscópicos de hipocampo suelen hallarse cuerpos amiláceos que se corresponden con acúmulos de microfilamentos degenerados de distinta naturaleza (gliales y neuronales) cuyo papel en la epilepsia temporal refractaria es controvertido (3-12). Los objetivos de este estudio consisten en comprobar si la proporción de pacientes con ER del presente estudio que presentan CoA, concuerda con estudios anteriores, así como comprobar si existe diferencia entre el conteo de los CoA mediante la tinción rutinaria de hematoxilina-eosina y mediante la tinción del PAS. También se pretende comprobar si existe asociación entre la presencia y densidad de CoA en las localizaciones típicamente estudiadas (hipocampo y corteza cerebral) con la presencia y densidad de CoA en diferentes localizaciones parahipocampales (amígdala, uncus y opérculo). Además se pretende evidenciar la existencia o no de una asociación entre la presencia y densidad de CoA y diferentes parámetros clínicos de la enfermedad (edad de inicio, duración de la enfermedad y evolución posquirúrgica). Por último se pretende comprobar si existe una relación entre la densidad de CoA hipocampales y la sobreexpresión de nestina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio se incluyen muestras quirúrgicas obtenidas de 14 pacientes remitidas a los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital Universitario San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada entre los años 2012 y 2014. Las muestras pertenecen a tóporo-amigdalectomía con hipocampotectomía total unilateral. Corresponden a hipocampo, estructuras parahipocampales (amígdala, uncus y opérculo) y corteza cerebral. El estudio de estas muestras fue aprobado por el comité de ética.

### Fijación y procesado macroscópico de las muestras

Las muestras se recibieron fijadas en formalina taponada al 10%, siendo procesadas en su totalidad las correspondientes a amígdala, opérculo y uncus. La inclusión del hipocampo se completó tras la realización de cortes seriados y orientados para la ejecución de cortes coronales, y de esta manera permitir la valoración de la estructura completa de giro dentado (GD), *cornu ammonis* (CA), subículo y corteza entorrinal.

Para la inclusión de corteza temporal se realizaron cortes perpendiculares a la superficie cortical y se seleccionaron aquellas secciones que macroscópicamente mostraron alguna alteración en la diferenciación de las sustancias gris y blanca, áreas de adelgazamiento de la sustancia gris u otras alteraciones macroscópicamente perceptibles. En los casos donde no se observó ningún área de interés se procedió a la inclusión completa del tejido.

### Inclusión en parafina, corte, tinciones convencionales e inmunohistoquímica

Una vez obtenidas las secciones macroscópicas, su inclusión en parafina se realizó en un procesador automatizado de tejidos (Excelsior TS, ThermoScientific, Waltham, MA USA 02451) según procedimiento estándar, seguido de confección de bloques y realización de secciones en micrótomos Microm HM 340E (MicromGmbH, Walldorf, Germany) a 4 micras de espesor, que fueron coloreadas rutinariamente con HE y tinción del PAS según protocolo estándar para su observación. También se realizaron tinciones inmunohistoquímicas de marcadores NeuN para evaluar cuantitativamente la pérdida neuronal en hipocampo, y nestina (como parte de estudios previos de esta muestra).

### Digitalización y visualización de cortes histológicos

Las preparaciones fueron escaneadas con Philips Ultra Fast Scanner (UFS) y se visualizaron y tomaron fotografías con Image Management System (IMS).

### Evaluación de los cuerpos amiláceos

En cada muestra, se revisó de forma global y se hizo el conteo en 5 campos de gran aumento (CGA), correspondientes a un área de 16 mm<sup>2</sup> en los "puntos calientes" (Figura 1). Después se hizo una media aritmética entre esos 5 campos para determinar el número medio de cuerpos amiláceos por CGA.

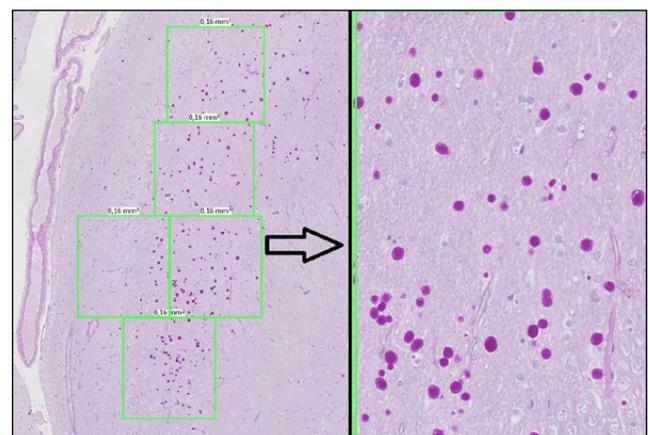


Figura 1. Delimitación de 5 campos de gran aumento para el conteo de CoA. PAS x 5. (izquierda). Imagen microscópica a gran aumento donde se visualizan cuerpos amiláceos bajo tinción de PAS (derecha).

Se realizó tanto el conteo en bruto, como por grados según la escala semicuantitativa de Cherian *et al.* (3). Ésta clasifica las muestras en cuatro grados según la cantidad de cuerpos amiláceos que presente de la siguiente manera:

- Grado 0: sin cuerpos amiláceos.
- Grado 1: de 1 a 5 cuerpos amiláceos por campo.
- Grado 2: de 6 a 10 cuerpos amiláceos por campo.
- Grado 3: más de 10 cuerpos amiláceos por campo.

### Evaluación posquirúrgica

Se hizo una valoración de los resultados de la cirugía en cuanto al control de crisis siguiendo la clasificación de Engel modificada (13), agrupando a los pacientes según la clase numeral a la que pertenecían.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico fue llevado mediante el software SPSS, versión 24.0 y con el programa estadístico R Core Team 2019.

### RESULTADOS

De los 14 pacientes que formaron parte de este estudio, se conocía información suficiente para clasificarlos en las dos categorías: Que presentan cuerpos amiláceos en el hipocampo y los que no presentan. El 64.3% de los pacientes presentaron cuerpos amiláceos en el hipocampo.

Con el fin de estudiar si hay diferencias entre el conteo de CoA mediante la tinción rutinaria (HE) y a través de la tinción del PAS, se ha realizado para cada localización considerada el test de Wilcoxon para muestras dependientes. Previamente se ha estudiado el supuesto de normalidad mediante el test de Shapiro Wilks, siendo el resultado de la prueba en todas ellas significativo ( $P < 0.05$ ).

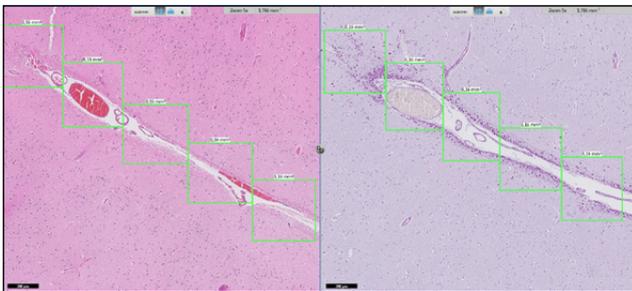


Figura 2. Comparación de dos cortes seriados de un mismo bloque, donde se puede observar a la izquierda con la tinción de Hematoxilina-Eosina, y a la derecha con la tinción del PAS. Los cuerpos amiláceos en la tinción de HE aparecen con un tono grisáceo, mientras que con la tinción del PAS adquieren un color magenta.

En la Tabla 1 figuran los valores  $p$  asociados al test de Wilcoxon, así como el tamaño del efecto relativo para cada test. También se muestra la media y la desviación típica ( $media \pm d.t.$ ). Notar que para un paciente, fue imposible medir el número de cuerpos amiláceos en la amígdala, por ello en la Tabla 1 aparece para este test  $n=13$ . En consecuencia, tomando el nivel de significación habitual  $\alpha=0.05$ , se encontraron evidencias significativas en los datos para deducir que el número medio de cuerpos amiláceos en el hipocampo, corteza, amígdala y uncus es distinto según se considere HE o PAS, siendo mayor el número medio de cuerpos amiláceos encontrados con la técnica PAS. Además, puede considerarse que el tamaño de efecto de esta diferencia es relevante. Esto pone de manifiesto la importancia de utilizar la técnica PAS en la medición de cuerpos amiláceos, ya que es una tinción más específica para la detección de los CoA y, por tanto, su visualización y conteo es mucho más claro y sencillo.

Posteriormente, se ha valorado si existe relación entre la densidad de cuerpos amiláceos en el hipocampo y/o en la corteza con el resto estructuras parahipocampales analizadas, es decir, si presentar un mayor número de cuerpos amiláceos en el hipocampo/corteza, se traduce en tener más o menos cuerpos amiláceos en el resto de las localizaciones consideradas. Como se ha demostrado que la técnica PAS es más fiable para detectar cuerpos amiláceos, se han tomado los datos analizados por esta técnica para realizar el análisis. En la Tabla 2 se muestran los valores del coeficiente de correlación de Spearman y los valores  $P$  asociados al aplicar el test de independencia. Para el nivel de significación habitual ( $\alpha=0.05$ ), se concluye que existe una fuerte y directa asociación entre el número de cuerpos amiláceos en el hipocampo y el número de cuerpos amiláceos en el resto de localizaciones. Esto significa que hay evidencias significativas de que a medida que aumente el número de cuerpos amiláceos en el hipocampo, aumentará también el número de cuerpos amiláceos en la corteza/amígdalas/uncus. Las mismas conclusiones pueden ser extendidas para la corteza, siendo aún más fuerte la relación existente.

| Localización    | HE (n=14)         | PAS (n=14)        | P     | Tamaño de efecto.      |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------|------------------------|
| Hipocampo       | 32.38 $\pm$ 37.34 | 54.47 $\pm$ 63.62 | 0.009 | 0.714 - [0.588;0.823]  |
| Corteza         | 10.59 $\pm$ 22.43 | 26.04 $\pm$ 53.54 | 0.022 | 0.633 - [0.436; 0.786] |
| Amígdala (n=13) | 10.68 $\pm$ 18.23 | 16.53 $\pm$ 25.58 | 0.028 | 0.610 - [0.444; 0.754] |
| Uncus           | 19.69 $\pm$ 29.47 | 40.87 $\pm$ 58.10 | 0.028 | 0.588 - [0.428; 0.754] |

Tabla 1. Media  $\pm$  Desviación típica de cuerpos amiláceos en las distintas localizaciones consideradas según la técnica empleada. Valor  $P$  asociado al test de Wilcoxon para muestras independientes y el tamaño de efecto asociado (estimación puntual e intervalo de confianza al 95% de confianza).

|           | Corteza        | Amígdala       | Uncus          |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Hipocampo | 0.905 (<0.001) | 0.848 (<0.001) | 0.834 (<0.001) |
| Corteza   | ---            | 0.961 (<0.001) | 0.943 (<0.001) |

Tabla 2. Valor del coeficiente de correlación Spearman entre las estructuras parahipocampales analizadas y, entre paréntesis, el valor  $P$  asociado al test de independencia.

Siguiendo con la metodología anterior se ha valorado la asociación de CoA hipocámpales en relación a criterios clínicos establecidos como pueden ser la edad de inicio de la enfermedad, el tiempo de duración de la crisis o la evolución posquirúrgica. Por un lado, el valor del coeficiente de correlación de Spearman y el valor  $p$  asociado al test de independencia entre el número de cuerpos amiláceos en el hipocampo y la edad de inicio de la enfermedad fueron 0.482 y 0.081, respectivamente. Por su parte, el coeficiente de correlación de Spearman entre el número de cuerpos amiláceos en el hipocampo y el tiempo de duración de la crisis fue 0.189, con un valor  $p$  de 0.517 para el test de independencia. Asimismo, para estudiar la relación con la evolución posquirúrgica usando la clasificación de Engel modificada se utilizó el conteo de los CoA en el hipocampo en una escala semicuantitativa según los criterios de Cheria. El hecho de considerar los valores por grados se debe a la naturaleza cualitativa de la variable 'evolución posquirúrgica' al emplear la clasificación de Engel modificada. En este caso se utilizó la generalización del test exacto de Fisher para tablas 2x2, siendo el valor  $p$  asociado 0.143. En consecuencia, se han encontrado evidencias significativas para asumir que las variables son independientes entre sí, pero existen indicios de asociación entre el número de cuerpos amiláceos en el hipocampo y la evolución después de la cirugía.

Por otra parte tampoco se apreciaron atisbos de asociación entre el número de cuerpos amiláceos hipocámpales con el porcentaje de pérdida neuronal en ninguna de las zonas consideradas del *Cornu Ammonis*.

Finalmente, se comprobó la relación entre la sobreexpresión de nestina y la presencia y densidad de CoA hipocámpales. Considerando el grado de CoA, el resultado del valor  $p$  del test exacto de Fisher fue de 0.044, lo que implica que al nivel de significación habitual  $\alpha=0.05$ , se está en condiciones de afirmar que existe asociación entre el número de cuerpos amiláceos en el hipocampo y la sobreexpresión de nestina. La asociación parece que se debe al hecho de que cuando los pacientes presentan nestina, también presentan cuerpos amiláceos. Esta afirmación es corroborada tras realizar el test exacto de Fisher considerando la simple presencia o no de cuerpos en el hipocampo. Es decir, siendo el valor  $p$  asociado igual a 0.031, se observa que existe asociación entre la presencia de cuerpos amiláceos en el hipocampo con la presencia de nestina. De hecho, si se calcula el valor del riesgo relativo se comprueba que es 2.667, lo que significa que la probabilidad de presentar cuerpos amiláceos en el hipocampo es 2.667 veces mayor en pacientes que presentan nestina frente los que no presentan. El intervalo de confianza del riesgo relativo al 95% de confianza es [1.09;6.52].

## DISCUSIÓN

Las muestras obtenidas de la cirugía en las intervenciones de la ER, pueden ser una gran fuente de información para ayudar a conocer sobre las causas de la enfermedad y el pronóstico de este tipo de pacientes. Se puede observar que la epilepsia refractaria está relacionada con un aumento de la cantidad de cuerpos amiláceos (64.3% de los pacientes presentan cuerpos amiláceos en el hipocampo), siendo este resultado concordante con la proporción encontrada en diferentes publicaciones de alrededor de un 60%. (3-7). Además la tinción de elección para su visualización y conteo debe ser la técnica del PAS, tras haber encontrado diferencias significativas respecto a la tinción de HE. Sería interesante tener en cuenta para futuros estudios sobre este mismo tema, una valoración en bruto del número de CoA, ya que al agrupar los valores por grados según la escala semicuantitativa de Cheria *et al.* (3) puede estar perdiéndose información valiosa a la hora de sacar conclusiones estadísticas.

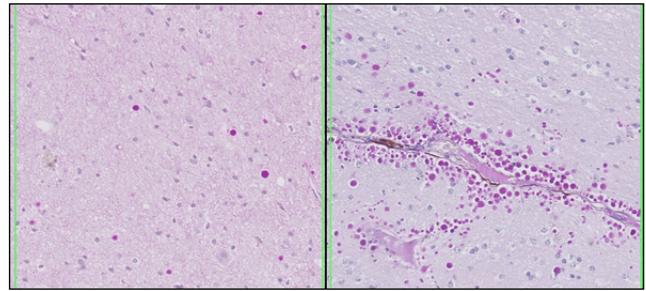


Figura 3. Imágenes correspondientes a campos de gran aumento. Pese a que se puede observar a simple vista que la derecha tiene un número muy superior de CoA, ambas muestras están clasificadas como grado 3 según la clasificación de Cheria *et al.*

Parece claro que la aparición de cuerpos amiláceos no es un proceso aislado en las localizaciones típicamente estudiadas (hipocampo y corteza cerebral), sino que se ha observado que se encuentran en estructuras parahipocámpales (uncus, amígdala y opérculo) y que además se guarda una relación directa y fuerte entre la densidad de CoA en el hipocampo y la corteza, con el resto de localizaciones estudiadas.

También se muestra en este estudio, que existe una asociación entre la densidad de cuerpos amiláceos y la sobreexpresión de Nestina en el hipocampo, lo que puede abrir un campo de estudio que relacione estos filamentos intermedios con la génesis de estos cuerpos.

Aunque no se ha demostrado que un aumento del periodo de tiempo con crisis esté relacionado con la densidad de cuerpos amiláceos, la edad de inicio parece que sí pueda estar relacionada de forma directa al encontrarse en los resultados fuertes indicios de significación, de tal manera que sujetos donde la edad de aparición fue más temprana, parecen presentar menor número de cuerpos amiláceos. Sin embargo, en este apartado como en otros del presente estudio, la limitación en el tamaño muestral no ha permitido demostrar dicha asociación. Lo ideal sería estudiar la posible relación con un tamaño de muestra superior en próximos estudios. Ambos resultados parecen de alguna forma contrarios a los presentados por el estudio de Estupiñán-Díaz (12) en el que relaciona inversamente la edad de aparición de la enfermedad con la densidad de CoA en la superficie meníngea y relaciona la densidad de cuerpos amiláceos con la duración del periodo de crisis.

Con respecto a la evolución posquirúrgica, parece indicarse que pueda existir una asociación directa entre la densidad de cuerpos amiláceos y una peor evolución posquirúrgica.

Para finalizar, el estudio muestra un dato que no es acorde con otros estudios previos y con la idea ya afianzada de que la densidad de cuerpos amiláceos y la densidad de pérdida neuronal son variables directamente relacionadas. En este estudio se observa que no existe relación entre la densidad de CoA y la pérdida neuronal. Sin embargo, haciendo una revisión pormenorizada de los datos, se apreció que tal falta de relación podría estar causada por tres individuos muestrales que se comportaban de manera distinta a la habitual. Dado el pequeño tamaño muestral del que se disponía, esto influyó en la no significación (no relación) en los resultados. Por lo que no desvirtúa la idea de que la densidad de pérdida neuronal y la densidad de Cuerpos Amiláceos están directamente relacionadas.

El estudio de los cuerpos amiláceos puede ayudar a comprender las causas y mecanismos epileptogénicos. Además, podría llegar a ser, añadida al Electroencefalograma (EEG) y a las pruebas de neuroimagen, una herramienta más en la clasificación e incluso un marcador pronóstico en pacientes con Epilepsia Refractaria. Sería interesante empezar a utilizar valores brutos del conteo de cuerpos amiláceos en lugar de la escala semicuantitativa para optimizar la información y conclusiones que se puedan extraer de estudios posteriores.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a D. Ángel Martínez Pérez (Estudiante Técnico Especialista de Anatomía Patológica y Citología), al equipo Técnico de Especialistas de Anatomía Patológica y a Paulina Kostrzewa (Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) su colaboración en esta investigación.

El trabajo de Christian J. Acal ha sido subvencionado por la beca de doctorado FPU (18/01779) otorgada por el Ministerio de Ciencias, Innovación y Universidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, *et al.* Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *The Scientific World Journal*. 2015;2015:602710.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-319.
3. Cherian PJ, Radhakrishnan V, Radhakrishnan K. The significance of corpora amylacea in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology India*. 2003;51:277-279.
4. Van Paesschen W, Revesz T, Duncan JS. Corpora amylacea in hippocampal sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997;63:513-515.
5. Erdamar S, Zhu ZQ, Hamilton WJ, *et al.* Corpora amylacea and heat shock protein 27 in Ammon's horn sclerosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2000;59(8):698-706.
6. Das A, Balan S, Mathew A, *et al.* Corpora amylacea deposition in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy: A new role for an old gene?. *Indian Journal of Human Genetics*. 2011;17 Suppl 1(Suppl 1):S41-S47.
7. Ribeiro M de C, Barbosa-Coutinho L, Mugnol F, *et al.* Corpora amylacea in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61:942-945.
8. Nishio S, Morioka T, Kawamura T, *et al.* Corpora amylacea replace the hippocampal pyramidal cell layer in a patient with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:960-962.
9. Suzuki A, Yokoo H, Kakita A, *et al.* Phagocytized corpora amylacea as a histological hallmark of astrocytic injury in neuromyelitis optica. *Neuropathology*. 2012;32(6):587-594.
10. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2014;40(5):520-543.
11. Radhakrishnan A, Radhakrishnan K, Radhakrishnan VV, *et al.* Corpora amylacea in mesial temporal lobe epilepsy: Clinicopathological correlations. *Epilepsy Research*. 2007;74:81-90.
12. Estupiñán-Díaz, BO, Morales-Chacón, LM, García-Maeso I, *et al.* Cuerpos amiláceos en la neocorteza de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y displasia cortical focal. *Neurología*. 2015;30(2):90-96.
13. Aberastury M, Comas B, García M, *et al.* Epilepsy surgery in children and adolescents: Report on 43 cases. *Cirugía de la epilepsia en niños y adolescentes: experiencia de 43 casos*. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2016;114(5):458-463.

# Anticoagulación en pacientes con sepsis. Fisiopatología y dificultades más comunes

## Anticoagulation in patients with sepsis. Pathophysiology and common pitfalls

Fábregas-Ruano, M. T.<sup>1</sup>; Collado-Pérez, C.<sup>1</sup>; Borrego-Costillo, M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

<sup>2</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

### Resumen

Diversos estudios publicados en los últimos años resaltan la importancia de la interacción entre los mecanismos inflamatorios y los de coagulación en pacientes sépticos. Anticoagular a este tipo de pacientes puede suponer un reto por sus comorbilidades de base y el propio estado proinflamatorio de la sepsis.

En esta revisión analizamos la influencia que presentan el estado de sepsis en sí mismo y las comorbilidades de los pacientes (especialmente la insuficiencia renal) a la hora de anticoagular, cuál es la forma más correcta de estratificarlos y las estrategias terapéuticas y de monitorización más adecuadas.

### Abstract

Several studies published in recent years highlight the importance of the interaction between inflammatory and coagulation mechanisms in septic patients. Anticoagulation can be a challenge in those patients for their basic comorbidities and the pro-inflammatory state of sepsis itself. In this review we analyze the influence of sepsis status and the comorbidities of patients (especially renal impairment), when anticoagulate those patients, the correct way to stratify them and the appropriate therapeutic and monitoring strategies.

### Palabras clave:

Tromboprofilaxis; Sepsis; Anti-Xa; Complicaciones Tromboembólicas; Complicaciones hemorrágicas.

Keywords: Thromboprophylaxis; sepsis; Anti-Xa; Thromboembolic events; Hemorrhagic complications.

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha acentuado el interés sobre la interrelación entre sepsis y coagulación. La potenciación de la vía procoagulante inducida por patógenos e inhibición de mecanismos anticoagulantes facilitan el depósito de fibrina en los vasos y los fenómenos trombóticos.<sup>1</sup>

La anticoagulación en estos pacientes puede ser compleja por su el proceso séptico, comorbilidades o situaciones intrínsecas de base (insuficiencia renal, cáncer, delgadez o sobrepeso, embarazo...)<sup>2</sup>

En la presente revisión nos centramos en cómo repercuten la sepsis y la inflamación asociada en los mecanismos de coagulación, el efecto modulador que pueden ejercer las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) sobre la inflamación asociada a la sepsis y la influencia de la insuficiencia renal por ser esta una de las comorbilidades que más frecuentemente nos encontramos en la práctica clínica.

## 2. ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS.

### 2.1 Influencia de la sepsis sobre los mecanismos de coagulación y fibrinólisis

En 1856, Virchow postuló la triada de elementos que conducían a la génesis de la trombosis: daño de la pared de los vasos sanguíneos, alteración del flujo e hipercoagulabilidad de la sangre.<sup>3</sup>

Los pacientes ingresados por patologías agudas con afectación directa o indirecta del endotelio, como síndrome coronario agudo, fallo respiratorio o infección aguda presentan un riesgo tromboembólico similar al de los pacientes quirúrgicos. Ese riesgo se incrementa por factores previos tales como edad avanzada, reposo en cama o enfermedad tromboembólica venosa (ETE). La tromboprofilaxis es eficaz a la hora de reducirlo tanto en pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos. Es posible emplear tanto métodos físicos como anticoagulantes orales o parenterales en función del riesgo estratificado de cada paciente.<sup>3</sup>

En pacientes sépticos se debe prestar atención a la profilaxis tromboembólica. A pesar de los avances en antibioterapia eficaz y temprana, fluidoterapia y control de iones y glucosa en sangre, estos pacientes siguen presentando una alta tasa de mortalidad en la UCI. Entre los factores esenciales de su desarrollo se incluyen la liberación de mediadores proinflamatorios, daño endotelial difuso y reacciones procoagulantes, facilitándose así el desarrollo del mecanismo de inflamación y la coagulopatía inducida por sepsis (sepsis-induced coagulopathy, SIC).<sup>4,5</sup> Los patógenos y su respuesta inflamatoria asociada durante el proceso infeccioso llevan a la formación de fibrina y su depósito mediante varios mecanismos simultáneos<sup>6</sup> tal como se expone en la figura 1:

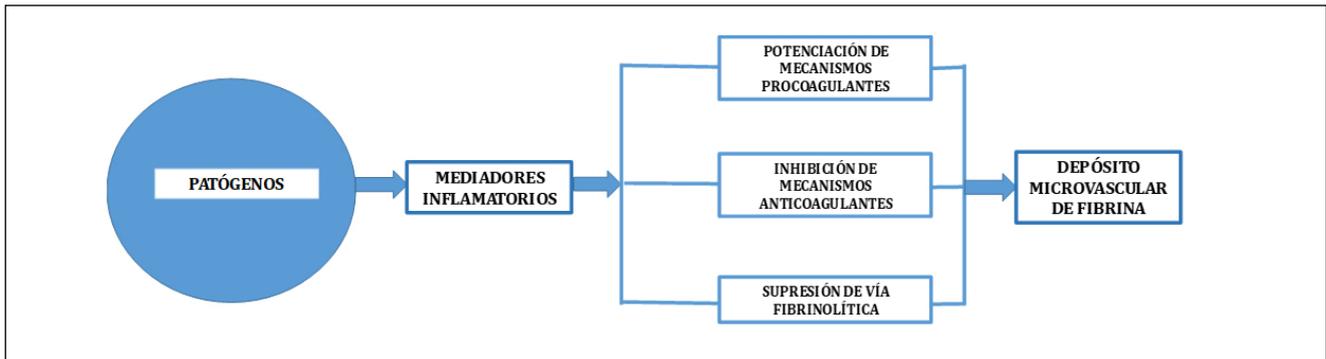


Figura 1. Mecanismos que contribuyen a la formación de trombina y depósito de fibrina en la microcirculación. Extraída y modificada de Semeraro N; Ammollo CT; Semeraro F; Colucci M. (2011). Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thrombosis Research*. 129: 290-295.

- Potenciación de la vía procoagulante.** Las células endoteliales, los macrófagos y los monocitos expresan más factor tisular en respuesta al estímulo proveniente de los patógenos; estas células proporcionan además una superficie sobre la que iniciarse y propagarse el mecanismo de coagulación, llevando a la formación de fibrina. A esto se une la liberación extracelular de factor tisular por parte de los NETs, amplificando la respuesta procoagulante ante el estímulo patogénico.
- Inhibición de los mecanismos anticoagulantes naturales.** En condiciones fisiológicas, las células endoteliales expresan varios componentes implicados en los mecanismos anticoagulantes regulatorios, incluyendo trombomodulina, receptor endotelial de proteína C, proteína S, inhibidor del factor tisular y los proteoglicanos de heparán sulfato. El endotelio tiene un papel fundamental en la organización tanto de la respuesta procoagulante y anticoagulante como frente a la sepsis. Es el objetivo tanto de patógenos como de mediadores inflamatorios, conllevando una disminución tanto de la proteína C como de otros mediadores implicados en la anticoagulación natural, inhibiéndose ésta y favoreciéndose el depósito de fibrina.
- Inhibición de la fibrinolisis.** In vitro, numerosos estudios realizados con cultivos de células endoteliales expuestas a estímulos inflamatorios y modelos animales de endotoxemia o sepsis han mostrado la presencia de valores elevados de inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1) y una menor producción de activador del plasminógeno tisular (t-PA), con una ganancia neta de PAI-1 que lleva al depósito de fibrina en el tejido vascular.

Algunos estudios sugieren que unas estructuras conocidas como "neutrophil extracellular traps" (NETs) son una de las claves de la activación de la coagulación durante la sepsis. Los NETs producen liberación extracelular de factor tisular y activan el factor XII y las plaquetas.<sup>1</sup>

Todo lo anterior se traduce en un sistema fibrinolítico menos activo que el de coagulación, depositándose fibrina en la microcirculación y consumiéndose plaquetas y factores de coagulación a un ritmo mayor que el de su síntesis.

## 2.2 Efecto modulador de las heparinas de bajo peso molecular sobre la inflamación y la anticoagulación.

Algunos autores postulan que la amplia interacción entre mecanismos de inflamación y coagulación contribuyen a la fisiopatología básica de la sepsis, por lo que los agentes que logran atenuar ambos consiguen facilitar la resolución de la propia sepsis.<sup>4</sup>

En diversos estudios realizados en animales y ensayos clínicos se ha sugerido que la heparina, tanto no fraccionada (HNF) como la HBPM, presenta actividad inmunomoduladora e inhibidora de la actividad del complemento y modulación de varias proteasas mediante el control de la activación de las plaquetas, reclutamiento de leucocitos, liberación de citoquinas por estímulo del lipopolisacárido bacteriano, expresión de moléculas de adhesión y angiogénesis.<sup>4</sup> Además, la heparina puede inhibir ciertas funciones específicas de los neutrófilos como la quimiotaxis y la generación de aniones superóxidos y puede reducir la migración de eosinófilos y la permeabilidad vascular.<sup>4</sup>

Las HBPM han mostrado ser tan eficientes y seguras como la HNF para profilaxis y tratamiento de la ETEV y tratamiento de enfermedades cardiovasculares agudas.<sup>7</sup> Se ha observado que presentan menos riesgo de sangrado y mejores resultados en la profilaxis de pacientes sometidos a cirugía ortopédica y pacientes no quirúrgicos.<sup>7,8</sup> Tienen una biodisponibilidad del 85% tras inyección subcutánea (mientras que la HNF presenta una biodisponibilidad entre el 15 y el 40% con variabilidad interindividual)<sup>8</sup>, una vida media más larga y una farmacocinética de eliminación lineal, lo que proporciona una farmacodinámica predecible, sin necesidad de monitorización continua mediante pruebas de coagulación para prever su eficacia y seguridad.<sup>9</sup>

## 2.3 Situaciones que incrementan la complejidad a la hora de indicar la terapia anticoagulante: insuficiencia renal

En determinadas situaciones como la insuficiencia renal, el infra o sobrepeso, el embarazo y la infancia, la farmacocinética de las HBPM es menos conocida y predecible. Su depuración se produce fundamentalmente por excreción renal mediante mecanismos no saturables, lo cual dificulta poder establecer una dosis segura a administrar tanto en profilaxis como en tratamiento en pacientes con insuficiencia renal.<sup>10</sup>

Una de las complicaciones de los tratamientos anticoagulantes, más notoria en el caso de la sepsis, es el sangrado. Este riesgo se encuentra incrementado en los pacientes con fun-

ción renal dañada, independientemente del anticoagulante empleado. Las causas de sangrado en pacientes con insuficiencia renal son multifactoriales y no del todo conocidas.<sup>11</sup> En la mayoría de los ensayos clínicos se excluyen a los pacientes con insuficiencia renal severa (con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), por lo que se dispone de pocos datos acerca de su farmacodinamia, dosificación más adecuada y balance riesgo-beneficios de la anticoagulación en estos pacientes.

Existe controversia acerca de la necesidad de reducir sistemáticamente la dosis de HBPM o monitorizar la actividad anticoagulante mediante la determinación de los niveles de anti-Xa.

Reducir dicha dosis puede disminuir el riesgo de sangrado, pero al mismo tiempo puede hacer perder eficacia terapéutica.

La determinación de la actividad anti-Xa de cualquier HBPM es una medida farmacodinámica empleada como un parámetro farmacocinético.<sup>12</sup> Dicha determinación puede no correlacionarse adecuadamente con las propiedades antitrombóticas de la HBPM que se esté estudiando ni con el riesgo de sangrado del paciente, ya que las heparinas poseen otros efectos al implicarse en la función plaquetaria y el mecanismo de inhibición de liberación de factor tisular por parte del endotelio.<sup>2,13</sup>

Sin embargo, al no poder emplear las pruebas de anticoagulación estándares como el TTPA para la monitorización de las HBPM, la determinación de anti-Xa es, tal vez, la más adecuada dentro de las disponibles en la actualidad.<sup>2</sup>

## 2.4 Estratificación del riesgo de complicaciones tromboembólicas y tromboprolifaxis

En la bibliografía consultada encontramos que la ETEV es la tercera enfermedad vascular más común, con una incidencia de 1/1000 en la edad media que se incrementa anualmente hasta representar un 1% en nonagerianos.<sup>14</sup> Aproximadamente el 50% de todas las ETEV suelen darse en pacientes ingresados por una patología médica aguda o necesidad de cirugía. La ETEV adquirida en el hospital es prevenible y para ello contamos con diversas intervenciones, entre las que se incluyen medidas físicas y farmacológicas con anticoagulantes.<sup>14</sup>

Tanto en la 9ª edición de la guía de la ACCP para la terapia antitrombótica y prevención de trombosis<sup>14</sup> como en la Guía de la American Society of Hematology de 2018<sup>15</sup> se aconseja valorar el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas usando la escala de Padua en pacientes clínicos ingresados, así como el riesgo de sufrir sangrado durante el ingreso recibiendo tratamiento anticoagulante.

La escala de Padua se emplea con pacientes médicos hospitalizados y, tal como se puede ver en la tabla 1, consta de 11 ítems con puntuaciones que van de 1 a 3 según el peso que tienen en el incremento de riesgo de trombosis. Una puntuación de 4 o más se considera de alto riesgo, con un incremento de hasta 30 veces de sufrir complicaciones tromboembólicas frente a los pacientes que han tenido un total de menos de 4 puntos.<sup>16</sup>

| FACTOR DE RIESGO  | PUNTUACIÓN |
|---|------------|
| Cáncer activo <sup>a</sup>  | 3          |
| Complicación tromboembólica previa (excepto trombosis venosa superficial) | 3          |
| Movilidad reducida <sup>b</sup>   | 3          |
| Trombofilia conocida <sup>c</sup>   | 3          |
| Traumatismo o cirugía reciente (menos de un mes)                          | 2          |
| Edad avanzada (más de 70 años)  | 1          |
| Insuficiencia respiratoria o cardíaca                                     | 1          |
| Ictus o infarto agudo de miocardio  | 1          |
| Enfermedad reumatológica o infección aguda                                | 1          |
| Obesidad con IMC superior a 30  | 1          |
| Tratamiento hormonal activo   | 1          |

Tabla 1. Extraída y modificada de Barbar S, Noventa D, Rosetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni A. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2450-2457. ESCALA DE PADUA. El alto riesgo de ETV viene definida por una puntuación acumulada de 4 o más puntos.

A: Pacientes con metástasis y/o tratamiento quimioterápico o radioterápico en los 6 meses previos.

B: Descanso en la cama, levantándose únicamente para ir al baño, durante al menos 3 días.

C: Mutación de gen de la antitrombina, proteína C o S, factor V Leiden, gen G20210A, síndrome antifosfolípido.

## 2.5. Estratificación del riesgo de sangrado durante el ingreso hospitalario

En las guías clínicas y los artículos consultados para la presente revisión<sup>5,7,9,14,15,16</sup> se aconseja evaluar no sólo el riesgo de ETV a la hora de optar o no por trombotoprofilaxis, sino realizar un balance de riesgos/beneficio de la posibilidad de sangrado del paciente en función de sus comorbilidades. En algunos estudios se menciona la escasez de profilaxis aun teniendo el paciente un alto riesgo de ETV por miedo al sangrado del paciente tras revisar sus patologías de base.<sup>16</sup> En 2007 se llevó a cabo el estudio IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism), un estudio observacional multinacional en el que se revisaron las prácticas de trombotoprofilaxis llevadas a cabo; se concluyó que el nivel de profilaxis era subóptimo y era preciso revisar las guías hospitalarias con nuevos datos basados en la evidencia para corregir esta situación.<sup>17</sup>

En un estudio realizado en 2011 a partir de los datos registrados en el IMPROVE se reseñaron una serie de factores de riesgo de sangrado en pacientes hospitalizados. Se observó que los factores de riesgo más potentes fueron la úlcera gastroduodenal activa, haber sangrado 3 meses antes del ingreso y un recuento de plaquetas inferior a 50.000/mc, seguido por una edad superior a 85 años, fallo hepático, fallo renal grave o estar ingresado en UCI.<sup>18</sup> Estos factores mostraron ser buenos predictores independientes del riesgo de sangrado durante el ingreso y en la guía de la ACCP se aconsejó evaluar el riesgo de sangrado previamente a la administración de trombotoprofilaxis

de ETV. Se sugirió una escala, la Bleeding Risk Score (BRS) que fue validada externamente por primera vez en 2016.<sup>19</sup>

En la tabla 2 se pueden observar los ítems a tener en cuenta para valorar el riesgo de sangrado de los pacientes hospitalizados en el momento de ingreso. Cada ítem tiene una puntuación diferente en función de la influencia que se considera que tiene en la provocación de complicaciones hemorrágicas. Los autores del BRS indicaron que más de la mitad de los episodios de sangrado mayor en estos pacientes ingresados se daba en el 10% de los pacientes con 7 puntos o más.<sup>19</sup>

## 2.6 Influencia del proceso infeccioso-inflamatorio y la inmovilización en los mecanismos procoagulantes

Diversos autores han debatido la importancia de la inflamación asociada a la infección como factor independiente que incrementa el riesgo de ETEV o la presencia de la inmovilización del paciente, secundaria a ese proceso infeccioso-inflamatorio como factor de confusión.

Algunos autores sostienen que la infección se correlaciona con un incremento transitorio del riesgo de ETEV, lo que les sugiere que podría desencadenar las complicaciones trombóticas por afectación directa del endotelio, activación de leucocitos o deshidratación. Ese incremento de riesgo podría ser genérico, sin estar ligado a ningún tipo concreto de infección ni al reposo en cama.<sup>20</sup>

| FACTOR DE RIESGO                                       | PUNTUACIÓN |
|--|------------|
| Úlcera gastroduodenal activa                           | 4.5        |
| Episodio de sangrado en los 3 meses previos al ingreso | 4          |
| Recuento de plaquetas inferior a 50.000/mc             | 4          |
| Edad superior a 85 años                                | 3.5        |
| Edad entre 40 y 84 años                                | 1.5        |
| Fallo hepático (INR >1.5)                              | 2.5        |
| Fallo renal moderado (FG2 entre 30 y 59 ml/min)        | 1          |
| Fallo renal grave (FG < 30 ml/min)                     | 2.5        |
| Ingreso en la UCI                                      | 2.5        |
| Catéter venoso central                                 | 2          |
| Enfermedad reumatológica                               | 2          |
| Cáncer activo  | 2          |
| Sexo masculino   | 1          |

Tabla 2. Extraída y modificada de Hostler DC et al. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. Chest. 2016;149 (2). 372-379. BLEEDING RISK SCORE realizado a partir de los datos del IMPROVE: El alto riesgo de sangrado viene definido por una puntuación igual o superior a 7.

Otros, sin embargo, sostienen que la infección podría contribuir a la patogénesis de la ETEV al favorecer el reposo en cama del paciente, sobre todo en caso de sepsis.<sup>21</sup> El estasis venoso o las alteraciones en el flujo sanguíneo, según el modelo celular de la coagulación propuesto por Hoffman Maureane en 2003, inician la activación de las células endoteliales y, junto con plaquetas, neutrófilos y monocitos, favorece la propagación del trombo.<sup>22,23</sup>

Respecto a esta cuestión, en 2015 se realizó un análisis de 1635 pacientes del registro RIETE para intentar dilucidar la influencia de la infección como factor independiente o ligado a la inmovilización para ETEV. Se compararon pacientes aquejados de una infección con otros inmovilizados a causa de una demencia. Los autores observaron que los eventos trombóticos se daban con mayor frecuencia tras un corto periodo de inmovilización cuando se debían a una infección en comparación con pacientes cuya causa de encamamiento eran otras (por ejemplo, demencia). Los pacientes inmovilizados por infecciones respiratorias presentaban con mayor frecuencia embolismo pulmonar en comparación con otros pacientes con ETEV y otros tipos de infecciones recientes.<sup>21</sup> Sin embargo, los autores de ese estudio advierten que por las características del registro RIETE, en el que todos los pacientes incluidos tienen ETEV documentada y la infección no está considerada como un factor de riesgo predefinido que se registre automáticamente, no pueden establecer con certeza que la infección se asocie de forma independiente a ETEV y, por tanto, sea posible apoyar los hallazgos que describen una relación patogénica entre infección y ETEV.

En el artículo anteriormente reseñado<sup>21</sup> sus autores sostenían que, si la respuesta inflamatoria es severa y mantenida, se produce un depósito excesivo de fibrina y una activación incrementada de la cascada de coagulación que puede favorecer la formación de trombos de forma sistémica o localizada. Según ellos, se podrían considerar los procesos infecciosos-inflamatorios como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETEV.

En otros artículos se incide en que los pacientes con daño pulmonar agudo o síndrome de distress respiratorio agudo podrían sufrir un aumento de la actividad procoagulante tras haber observado en el lavado broncoalveolar (BAL) niveles aumentados de factor tisular y del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), contribuyendo así a la formación acelerada de más fibrina en los alveolos pulmonares y los vasos sanguíneos. Sin embargo, concluyen que esa acumulación de fibrina podría influir en la inflamación pulmonar y los mecanismos procoagulantes o, simplemente, ser un resultado del estado proinflamatorio que acompaña al daño pulmonar agudo, sin tener mayor relevancia.<sup>24</sup>

Si se revisa la escala de Padua, se puede observar que padecer una infección aguda se incluye como factor de riesgo, pero con una baja puntuación, con lo que la indicación de tromboprofilaxis irá ligada a factores de riesgo adicionales. Del mismo modo, la inmovilización por sí sola es reconocida como un factor relevante, aunque no suficiente para iniciar un tratamiento preventivo de ETV.<sup>25</sup>

### 2.7. Cribado de tvp mediante ecodoppler y tromboprofilaxis

Las primeras dudas que surgen tras realizar una estratificación del riesgo de trombosis y de sangrado en un paciente son la conveniencia de realizar un cribado de casos de ETV mediante ecografía en el momento de ingreso, qué tipo de profilaxis aplicar, durante cuánto tiempo y cómo ajustar ésta a las características basales del paciente en el momento de la hospitalización.

En la 9ª edición de la guía de la ACCP (Prevention of VTE in nonsurgical patients)<sup>15</sup> se indica que el cribado mediante ecografía en pacientes clínicos no ha sido estudiado de forma sistemática. La evidencia indirecta que se dispone de pacientes del área de Traumatología o con daño medular sugiere que el criba-

do rutinario no resulta beneficioso a la hora de reducir el número de ETEV sintomática, corriéndose el riesgo de muchos falsos positivos y tratamiento innecesario de esos mismos pacientes.<sup>26</sup>

Ateniéndonos a la guía mencionada,<sup>15</sup> la recomendación es que los pacientes ingresados con alto riesgo de trombosis según la escala de Padua reciban tromboprofilaxis farmacológica con HNF, HBPM o fondaparinux. La elección de un tipo u otro de anticoagulante dependerá de las características del paciente y facilidad de administración. Actualmente se suele optar por HBPM por su comodidad de aplicación y su coste-efectividad (grado de evidencia 1B).<sup>15</sup>

Cuando el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 30 ml/min, entrando en insuficiencia renal severa, surgen las controversias acerca de la mejor manera de ajustar la profilaxis a este perfil de pacientes, la necesidad o no de cambiar de tipo de HBPM y si es útil monitorizar la actividad antitrombótica del tratamiento elegido. En los pacientes tratados con dosis repetidas de enoxaparina se observa una alta correlación entre el filtrado glomerular que presentan y la actividad anti-Xa, detectándose niveles muy elevados de actividad en aquellos cuyo filtrado sea inferior a 30 ml/min. Respecto a las dosis profilácticas repetidas, también se aprecia un incremento de exposición al fármaco (en torno a un 35%) en pacientes con insuficiencia renal severa, siendo su farmacocinética menos conocida en esta situación. Esto mismo se comprueba en pacientes tratados con nadroparina o dalteparina e insuficiencia renal importante, no así con tinzaparina, que es la HBPM que muestra menor acúmulo de dosis en este subgrupo de pacientes por su menor peso molecular medio, demostrándose que no precisa ajuste de dosis en caso de filtrados glomerulares superiores a 20 ml/min.<sup>10,27</sup>

En pacientes hospitalizados con bajo riesgo de trombosis según la escala de Padua, en la guía de la ACCP no se recomienda tromboprofilaxis farmacológica o mecánica (grado de evidencia 1B). En pacientes con sangrado activo o con alto riesgo de sangrado según el Bleeding Risk Score, se recomienda no utilizar tromboprofilaxis farmacológica (grado de evidencia 1B). En situaciones de alto riesgo de trombosis y sangrado o de sangrado mayor se sugiere el uso de tromboprofilaxis mecánica (grado de evidencia 2C) antes que no realizar profilaxis. No obstante, ésta suele ser mal tolerada por los pacientes y dar problemas cutáneos, sobre todo en ancianos con capilares frágiles o púrpura senil.

Cuando el riesgo de sangrado disminuya y si el alto riesgo de ETV persiste, se sugiere mantener la tromboprofilaxis mecánica frente a la farmacológica (grado de evidencia 2C).<sup>25</sup> Si revisamos otras guías, como la de la American Society of Hematology (ASH), las recomendaciones son similares, además de no aconsejarse el uso combinado de profilaxis farmacológica y mecánica por no tener una relación riesgo/beneficio favorable para el paciente.<sup>28</sup>

No se recomienda mantener la profilaxis más allá del periodo de inmovilización en el hospital.<sup>26,28</sup>

### 3. CONCLUSIONES

Tras la presente revisión, concluimos que:

- El estado proinflamatorio de las infecciones agudas, especialmente las sepsis, incide en el estado protrombótico del paciente, junto con el encamamiento forzoso durante los primeros días de ingreso por la propia enfermedad.
- Existe consenso en estratificar el riesgo de sufrir ETEV y sangrado en los pacientes clínicos ingresados con las escalas propuestas por las guías clínicas. La escala de Padua y el Bleeding Risk Score son escalas validadas en pacientes clínicos ingresados, ayudando a tomar mejores decisiones clínicas en función del resultado.

- La tromboprofilaxis se debe adaptar al perfil de cada paciente. Los autores de la bibliografía consultada coinciden en aconsejar el empleo de HBPM frente a otras medidas profilácticas tanto por posología como por vía de administración y su perfil de seguridad.
- Existe controversia sobre el uso de tromboprofilaxis mecánica, con grado de evidencia 2C. En situaciones de alto riesgo de trombosis y sangrado o de sangrado mayor se sugiere su uso antes que no realizar profilaxis
- La realización de niveles de anti-Xa es controvertida. Esta medida farmacodinámica no es representativa de las propiedades antitrombóticas de la HBPM estudiada. Las heparinas poseen otros efectos al implicarse en la función plaquetaria y el mecanismo de inhibición de liberación de factor tisular. Tampoco es representativa del riesgo de sangrado del paciente. Al no poder realizarse otras pruebas estándares de coagulación, es la más adecuada de las disponibles en el laboratorio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1010-9.
2. Bernardo A. Pruebas básicas de coagulación. En Soto I, Álvarez MT. Hemostasia y Trombosis en la práctica clínica (1ª edición). Ergon, Majadahonda, Madrid, España.2018.
3. Kyrle, PA; Eichinger, S. Deep vein thrombosis. *Lancet*.2005; 365: 1163-74.
4. Li, X. Ma X. The role of heparin in sepsis: mucho more than just an anticoagulant. *Br J Haematol*. 2017; 179: 389-98.
5. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; 7 Supl 9: e017046.
6. Semeraro N; Ammollo CT; Semeraro F; Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thrombosis Research*. 2017; 129: 290-5.
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest*.2008; 133: 381S-453S.
8. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis*. 1996; 26 Supl 2: 24-38.
9. Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost*. 2001; 27: 519-22.
10. Smichd P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecular-weight heparins in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139 :438-52
11. Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res*.2006; 118: 417-22.
12. Brophy DF, Carr ME, Martin EJ, Venitz J, Gehr TW. The pharmacokinetics of enoxaparin do not correlate with its pharmacodynamics effect in patients receiving dialysis therapies. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46: 887-94.
13. Olie R, Meertens N, Henskens Y, Cate H. Empirically reduced dosages of tinzaparin in patients with moderate-to-severe renal insufficiency lead to inadequate anti-Xa levels. *Nephron*. 2017; 137: 113-23.
14. Holger J, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non hospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018; 22:3198-3225.
15. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Chest*.2012; 141 Supl 2: e195s-226s.
16. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*.2010; 8: 2450-57.
17. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007; 132 Supl 3:936-45.
18. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011; 101 Supl 1: 139-44.
19. Hostler DC, Marx ES, Moores LK, et al. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. *Chest*. 2016; 149 Supl 2: 372-79.
20. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of Deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006; 367: 1075- 79.
21. Chen Y, Lin T, Huang W, Lin C, Dai M, Kao C. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: a nationwide population-based study. *Respirology*. 2015; 20: 799-804.
22. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16 (1-2):17-20.
23. Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, et al. Fibrinolysis and Inflammation in Venous Thrombus Resolution. *Front Immunol*. 2019; 10:1348.
24. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000; 22: 401-4.
25. Frasson S, Gussoni G, Di Micco P, et al. Infections as cause of immobility and occurrence of venous thromboembolism: analysis of 1635 medical cases from the RIETE registry. *J Thromb Trombolysis*.2015; 41 Supl 3: 404-12.
26. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*. 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 Supl 2: 195S-226S.
27. Nagge Jm, Crowter M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2605- 09.
28. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al.American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood*. 2018; 2: 3198-3225.

# Efectos fisiológicos y psicológicos de la risoterapia en la población pediátrica: una revisión sistematizada

Physiological and psychological effects of laughter therapy among paediatric population: a systematized review

Matabuena-Gómez-Limón, M. R.<sup>1,2</sup>; Ventura-Puertos, P. E.<sup>3</sup>; Boulayoune, S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Ambulancias Socoservis: Socorristas y Servicios (Córdoba, España).*

<sup>2</sup> *Hospital Cruz Roja de Córdoba (Córdoba, España).*

<sup>3</sup> *Departamento de Enfermería. Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba (Córdoba, España).*

## Resumen

El objetivo de este estudio es revisar los efectos fisiológicos y psicológicos de la risoterapia en la población pediátrica.

Para ello se ha realizado una revisión sistematizada en distintas bases de datos según los criterios de la declaración PRISMA modificados, identificando artículos relacionados con la temática expuesta; limitado a hallazgos de la última década en castellano, inglés, portugués o francés.

La risoterapia principalmente torna en la figura de los payasos de hospital. El *clowning* en el ámbito hospitalario supone un efecto positivo en el proceso de hospitalización del niño. Se ha constatado que la interacción con los payasos de hospital supone una disminución de la ansiedad en el niño, mejorando la adherencia al tratamiento. Existe una amplia aceptación del personal sanitario de los payasos afirmando que facilitan el proceso terapéutico y el manejo del paciente pediátrico ante procedimientos diagnóstico-terapéuticos o la separación de los progenitores. Diversas son las herramientas utilizadas para entablar relación terapéutica con el infante, como es el humor, el juego, la música, el teatro y los trucos de magia.

La hospitalización pediátrica debe procurar tanto una terapia física como una atención y cuidado a las repercusiones psicológicas que el proceso conlleva, donde el personal de enfermería asuma su papel en el cuidado integral del paciente, teniendo en cuenta las distintas herramientas del cuidado.

La risoterapia, considerada como medicina complementaria, ayuda al abordaje integral en el manejo de estos pacientes, que constituyen un grupo vulnerable a los ambientes hostiles, como resulta el hospital, por lo cual se necesita de un equipo multidisciplinar cohesionado donde prime la comunicación.

**Palabras clave:** Risoterapia; Payaso; Clowning; Niño.

## Abstract

The aim of this study is to review the physiological and psychological effects of laughter therapy among paediatric population.

A systematic database review will be carried according to the modified PRISMA's statement criteria. To do so, articles that may reflect the chosen topic will be researched. This research will be limited to last decade discoveries in languages such as: Spanish, English, Portuguese and French.

Laughter therapy is performed by specialised trained clowns, known as "Clown-Doctors". It has been recognised in the hospital environment that hospital clowning offers a positive impact to the children's hospitalisation process. Moreover, studies confirm that the interaction with Clown-Doctors lessens the children's anxiety. This also contributes to the ensuring higher rates of adherence to medical treatment. Furthermore, it has been widely recognised by health professionals that Clown-Doctors facilitate therapeutic processes and the handling of paediatric patients when diagnostic-therapeutic procedures or parent's separation occur. Humour, games, music and magic tricks are some of tools used to create a therapeutic relationship with the child.

Paediatric hospitalisation should guarantee both physical therapy and the proper care of possible psychological side effects that the process may produce. Nursing staff therefore, must ensure they provide an integral care to the patient having in mind the different caring tools at their disposition.

Laughter therapy, as a complementary treatment, ensures a holistic approach in the taking care of the paediatric population. These patients constitute a vulnerable group in hostile environments such as that of hospitals. For this reason, a cohesive multidisciplinary team, in which communication is prioritised, is necessary.

**Keywords:** Laughter therapy; Clowntherapy; Clowning; Child.

## INTRODUCCIÓN

Según la Asociación para la Aplicación del Humor Terapéutico (AATH) (1), el humor se define como “cualquier intervención que promueve la salud y el bienestar, estimulando un descubrimiento, expresión o apreciación lúdica de lo absurdo o incongruente de las situaciones de la vida. Esta intervención puede mejorar la salud o ser utilizada como un tratamiento complementario de la enfermedad para facilitar la curación o afrontamiento, ya sea físico, emocional, cognitivo, social o espiritual”.

La risoterapia o terapia de la risa se define como la aplicación de una serie de herramientas terapéuticas donde el humor es utilizado para conseguir unos beneficios de salud en la persona sobre la que se ejerce dicha terapia (2). Estas estrategias son las utilizadas en el “clowning”, es decir, por los payasos de hospital, los cuales, mediante el juego, la magia y el humor adoptan un rol terapéutico en su interacción con el paciente pediátrico hospitalizado y con su familia, facilitando la adaptación del niño al medio y procurando numerosos beneficios tanto fisiológicos como psicológicos (3).

Desde un punto de vista psicofisiológico, según el Dr. William Fry (2,3), la risa se caracterizaría por un compromiso de los sistemas principales del organismo, así como el sistema muscular, nervioso, digestivo, respiratorio, cardiovascular, donde catalogaríamos la risa como “una respuesta o reflejo ante un estímulo, tanto físico como psíquico” (3). Numerosos y conocidos son los beneficios y los efectos que posee el humor como precursor de la risa, sobre la salud. Focalizando así nuestro tema de estudio en el ámbito sanitario, en la relación paciente-enfermedad, se ha constatado cómo el binomio humor-risa tiene el poder de aliviar el dolor provocado por una enfermedad, lo cual fue recogido por Norman Cousins (1976), quien publicó este hecho en el *New England Journal of Medicine*, referenciando así el efecto que tenía la risa y el humor sobre su proceso de enfermedad (2).

La hospitalización es un proceso en el cual se requiere la adaptación del sujeto a un medio hostil. En el caso de la población pediátrica este proceso se acentúa convirtiéndose en un periodo estresante y traumático, donde emociones como el miedo al dolor o a los procedimientos, la tristeza, la intimidación con la muerte y la soledad por la separación de los padres y de su medio habitual, afectan a su bienestar tanto físico como mental y emocional (4).

Los payasos de hospital (5) utilizan el humor y la risa de forma terapéutica interactuando con el niño hospitalizado para disminuir el miedo, la tristeza y en muchas ocasiones incluso aliviar el dolor.

El objetivo principal de este estudio es revisar los efectos fisiológicos y psicológicos de la risoterapia en la población pediátrica. De modo más específico, los objetivos son: conocer aquellos efectos fisiológicos y psicológicos en la población pediátrica, identificar el rol de la risoterapia en el ámbito hospitalario en pediatría y conocer qué actividades promueven el humor terapéutico en la población infantil.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño empleado en este estudio consiste en una revisión sistematizada (6), siguiendo las recomendaciones PRISMA modificadas (7), durante el mes de abril del año 2017.

En los criterios de elegibilidad seleccionados para el desarrollo del estudio se incluyeron en la búsqueda todas aquellas publicaciones orientadas a los objetivos de esta revisión, que no sobrepasaran los 10 años desde su publicación, y que se encontraran en inglés, francés, portugués y castellano. Fueron excluidas por tanto aquellas publicaciones cuya población de estudio fuera la adulta o geriátrica, además de columnas de prensa, revistas u otros artículos de opinión o editoriales.

Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, PsycInfo, Scopus, Scielo, Cuiden Plus y Revista Rol. Los términos empleados para la consecución de la búsqueda en las bases de datos fueron las palabras clave (MeSH) obtenidas de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de la Biblioteca Virtual en Salud y términos de vocabulario libre (Tabla 1).

| Términos MeSH    | Vocabulario Libre |
|------------------|-------------------|
| Laughter therapy | Clowntherapy      |
| Child            | Clowning          |

Tabla 1. Términos MeSH y de vocabulario libre utilizados en la búsqueda

Para la realización de las búsquedas de artículos en las distintas bases de datos se compuso una estrategia única y común para todas ellas, recurriendo a los operadores booleanos “AND” y “OR”, resultando de la siguiente forma: ((Laughter AND Therapy) OR (Clowntherapy) OR (Clowning) AND (Child)) en las bases de habla inglesa. En las bases de datos empleadas en español fue su homónimo en castellano: ((Risoterapia) OR (Payaso AND Terapia) OR (Clowning) AND (Niño)).

Las búsquedas se realizaron entre el 23 y el 26 de abril de 2017 en las distintas bases de datos:

- Scopus: la combinación de búsqueda fue limitada en el campo de “Keywords”. Así pues, se localizaron 67 artículos de los cuales se seleccionaron 15. Del resto de artículos, 29 fueron descartados por haber sido publicados hace más de diez años, 2 por no ser artículos científicos, 2 por idioma, 6 por no poder acceder a ellos a través de la Biblioteca Virtual de la Universidad de Córdoba, y 13 artículos desechados porque el contenido de los mismos no se centraba en la temática descrita.
- Psycinfo: limitando el campo de búsqueda a “Identificador/Palabra clave”, se obtuvieron 33 resultados, de los cuales 1 fue seleccionado. Fueron descartados 15 por superar la fecha límite descrita en los criterios de exclusión, 1 por idioma, 1 por no tener acceso a él, 8 por población de estudio distinta a la pediátrica, 4 por contenido y 2 por no ser artículos científicos.
- PubMed: con la misma combinación utilizada en las demás búsquedas de habla inglesa limitando el campo de búsqueda a “MeSH Terms”, se encontraron 24 artículos científicos, de los cuales solo fueron seleccionados 11. Del resto de artículos: 3 descartados por fecha de publicación que excedía los 10 años, 2 descartados por idioma, 1 por ser editorial, 3 por contenido y 4 por no tener acceso a ellos.
- Cuiden: con la estrategia única en español, se obtuvieron 8 resultados de los cuales solo 1 fue seleccionado. Del resto de artículos, 1 fue descartado al no tener acceso a él, 2 por sobrepasar el límite de diez años desde su publicación, y 4 porque el contenido no se ajusta a los objetivos definidos.
- Scielo: como resultado se obtuvo 1 documento, el cual fue seleccionado al cumplir con los criterios de inclusión.
- Revista Rol de Enfermería: se obtuvieron 0 resultados.

En definitiva, tras la búsqueda, se obtuvieron la totalidad de 133 documentos, de los cuales 15 fueron incluidos en la bibliografía de la revisión. Del resto de artículos, 59 fueron descartados por superar una década desde su publicación, 11, al no tener acceso libre a ellos, 5 descartados por idioma, 14 al estar repetidos y 34 desechados tras la lectura del título y resumen por una temática distinta a la que se requería.

Además, se consultó, en el "Journal Citation Reports" (JCR), el factor de impacto -para así poder conocer la calidad- de los artículos de las revistas que publican los artículos revisados, el cual será mostrado en el Anexo, junto con otras características como: fecha, idioma, cuartil, tipo de estudio y número de citas. De los artículos revisados, 7 son descriptivos, son 7 analíticos y una revisión. Los trabajos están indexados con un mínimo de 0,415 de índice de impacto y un máximo de 3'057; de los cuales, 5 de los artículos están publicados en revistas no impactadas.

**RESULTADOS**

En la Figura 1, es descrita la estrategia de localización, selección y descarte de los artículos durante la búsqueda como recomienda la declaración PRISMA, mediante un diagrama de flujo. A su vez, en la tabla 2, se representan todos los artículos utilizados en esta revisión bibliográfica en relación a la base de datos correspondiente.

A continuación, se describirán los resultados obtenidos tras la lectura de los artículos seleccionados, conforme a los objetivos específicos de investigación definidos.

La mayoría de los artículos encontrados hacen referencia en su investigación al ámbito hospitalario y focalizan la risoterapia en los payasos de hospital y el *clowning* como herramienta terapéutica.

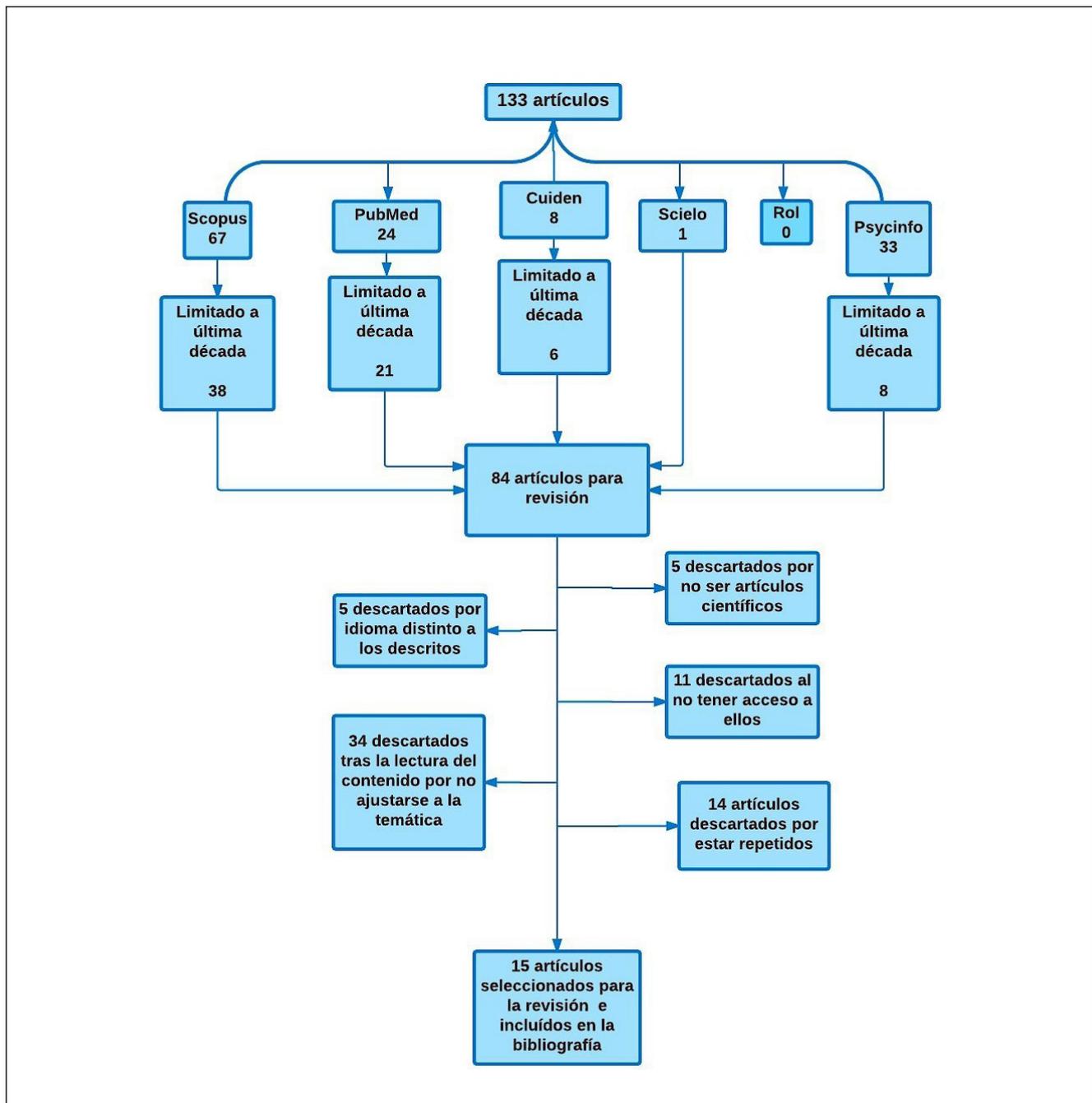


Figura 1. Diagrama de flujo

| Bases de Datos | Scopus | PubMed | PsycInfo | Cuiden | Scielo | Rol |
|----------------|--------|--------|----------|--------|--------|-----|
| Nº Artículos   | 10     | 3      | 0        | 1      | 1      | 0   |

Tabla 2. Artículos utilizados en relación a su base de datos

### Efectos fisiológicos y psicológicos

El uso del humor como herramienta terapéutica en la población pediátrica se ha descrito como una relación beneficiosa y positiva en el proceso de adaptación del niño a situaciones difíciles, como es la hospitalización (8-9). Este vínculo terapéutico incide en el niño en la expresión de miedos, dolor, duelo y limitaciones (10). Se ha constatado en un estudio cuantitativo descriptivo (11) realizado en el Instituto Especializado de Salud del Niño en Perú que, tras la aplicación de sesiones de risoterapia, hubo un aumento de los beneficios psicológicos en el niño, mayor expresión de alegría, mejora de la comunicación con los padres y el personal sanitario e incremento de la adhesión al tratamiento.

La mayoría de los artículos confluyen en la disminución de la ansiedad, del miedo, del estrés, el aumento de la cooperación con el profesional en el proceso diagnóstico y/o terapéutico (9-13) como unos de los posibles efectos consecuentes del *clowning*. Esta cascada de estados emocionales positivos, que influyen en un aumento del grado de control y seguridad, no sólo recaen en el niño, sino que también lo hace en los padres y en el personal sanitario, mitigando los efectos negativos de la hospitalización (8,10,13,14).

Se ha constatado que en aquellos pacientes pediátricos que se van a someter a procedimientos invasivos en cirugía mayor, el establecimiento del contacto entre el payaso y el paciente pediátrico hace que se cree un vínculo especial, donde el niño mantiene una actitud más abierta, más sonriente y cooperativo, disminuyendo la ansiedad (12,15). La actuación de payasos de hospital en el preoperatorio y en el servicio de urgencias ha resultado ser exitosa, combinada con otras técnicas e intervenciones farmacológicas convencionales, donde se disminuye notablemente la ansiedad, el estrés y la agitación, tanto en el niño como en sus progenitores, provocada por la separación en el proceso (13-18).

También se ha registrado en niños con parálisis cerebral una disminución del dolor durante procedimientos dolorosos e invasivos, como es la inyección de toxina botulínica tras el encuentro con los payasos del hospital, lo que provee un mayor manejo del dolor. Mientras que en aquellos niños que no entraron en contacto con el payaso, el dolor reportado en las escalas de valoración fue mayor (19).

Sin embargo, en dos de los artículos seleccionados, la actuación de payasos de hospital en el ámbito de urgencias no ha supuesto una reducción significativa de la ansiedad según los resultados obtenidos en el estudio comparativo con otras técnicas (20). Al igual que en el caso de la actuación de los payasos de hospital en cirugía menor, no se ha constatado en los estudios recopilados una mejora significativa del comportamiento desadaptativo o disminución del distrés psicológico (21).

Entre las dificultades que se han descrito encontramos que, en aquellos pacientes pediátricos cuya receptividad a la risoterapia se encontraba disminuida, bien por miedo al payaso de hospital o por su estado emocional, no se observaba beneficio alguno a la interacción con el payaso (9).

En otro artículo de revisión (17) se define la intervención del payaso como "no tóxica", sin efectos adversos como depresión respiratoria o efectos sedantes.

### Ámbito hospitalario

La comunicación interdisciplinaria, el trabajo en equipo y la inclusión en el cuidado de los familiares supone un elemento esencial en el manejo del paciente pediátrico para la prevención de efectos potencialmente adversos y para aliviar el sufrimiento generado en los niños, tratando de mejorar el afrontamiento en las situaciones difíciles (10,22). Es importante adecuar la intervención a las necesidades del paciente y al estado de enfermedad en el que se encuentre (8).

El uso de técnicas de *clowning* en el ámbito hospitalario, como un cuidado de la salud complementario, supone un empoderamiento de la terapia convencional y una mejora de la experiencia de hospitalización por parte del niño (17). Incluso cuando el payaso no se encuentra presente todo el tiempo, los profesionales pueden hacer uso de herramientas terapéuticas complementarias donde el humor se incluya en ellas (10).

La interacción del payaso con el entorno del paciente y la familia hace que se perciba como ajeno, por parte del niño, al entorno terapéutico, proporcionando una desconexión temporal del proceso, lo que aporta un refugio del estrés y de aquellos retos asociados al proceso de enfermedad (17).

El personal sanitario valora la actuación del payaso de hospital como beneficiosa (8,13,14,22). En uno de los artículos (8) se expone la ayuda y la tranquilidad que supone para enfermería el saber que a pesar de no requerir del tiempo necesario para acompañar al niño, los payasos del hospital conforman un apoyo y acompañamiento importante en el proceso. La percepción del personal de enfermería en la inclusión de payasos en el preoperatorio ha sido positiva (13,14), ya que en el estudio se ha descrito un mejor manejo del paciente pediátrico sometido a una doble terapia, con el fármaco convencional y la interacción con el payaso de hospital. Han descrito la intervención como útil y beneficiosa al reducir los niveles de ansiedad (13).

### Actividades precursoras de la risoterapia

Los payasos de hospital utilizan diversos métodos como herramientas precursoras del humor como objetivo de distracción y abstracción del entorno hostil. Así pues, la diversión, creatividad y el juego son elementos clave en el proceso del preoperatorio del niño, concretamente se ha demostrado que los juegos interactivos y la visualización de películas de humor antes del preoperatorio inmediato mejoran el control de su ansiedad (15).

El juego es utilizado como instrumento terapéutico para la creación de espacios seguros donde el niño se puede evadir del entorno hospitalario, que puede resultar estresante. El payaso invita e incita al niño a incluirse en el juego lo que le otorga cierto empoderamiento y seguridad (17).

Otros métodos utilizados en el *clowning* incluyen la música, cuentos infantiles, el teatro, y los trucos de magia como elemento característico (10).

## DISCUSIÓN

La risoterapia o terapia de la risa se podría englobar dentro de las terapias y de la medicina complementaria (2,3,23,24) como método no invasivo que incide en la percepción de la calidad de vida de forma positiva (3). Partiendo de la base de que el cuidado plantea una mejora de la calidad de vida, se podría incluir como una ampliación de los recursos para proporcionar el cuidado (24,25).

Numerosos son los efectos, tanto fisiológicos como psicológicos (3,24-26) de la risoterapia descritos en la literatura. Según Fry (3) la risa engloba un efecto positivo sobre el organismo en cuanto a que implica a diversos sistemas y órganos del cuerpo, como el cardiovascular, pulmonar y digestivo, facilitando la digestión y la liberación de estrés relacionado con la secreción de endorfinas. Esta disminución de estrés y ansiedad global es uno de los objetivos que persigue el *clowning* (26,27), y es la descrita en la mayoría de los artículos escogidos en la búsqueda, donde la actuación de los payasos de hospital aportaba un menor estado de agitación y ansiedad favoreciendo el proceso (7-18). Otros autores han descrito un aumento de la autoestima, de la creatividad, y disminución del miedo, entre otros efectos (24,27).

Sin embargo, no existe acuerdo entre algunos autores, en base a los resultados obtenidos de las investigaciones realizadas, ya que no en todos los casos se ha registrado que la actuación de los payasos de hospital, disminuya significativamente la ansiedad y el estrés psicológico en los niños (20,21), en referencia al ámbito de urgencias y cirugía menor, utilizando comparativamente otras técnicas.

La población pediátrica es uno de los grupos más vulnerables y sensibles a los cambios, como puede ser el ámbito hospitalario. Por lo tanto, en este periodo es importante hacer énfasis en el apoyo emocional y psicológico que el *clowning* puede aportar (8,9,26,27). Hay consenso entre autores en que la interacción con los payasos de hospital es un vínculo positivo, en cuanto que ayuda a la adaptación al entorno, disminuyendo la vulnerabilidad del infante y mejorando la adhesión al tratamiento o a los procedimientos a realizar (9,13,19,26,27).

En la actualidad, y cada vez más, se procura que el hospital no resulte un ambiente tan hostil para el niño y no cause un impacto tan negativo, en el caso del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España) se ha tratado de humanizar el entorno decorando y pintando las paredes de los pasillos de las distintas plantas de pediatría (28), y con la conformación de un equipo multidisciplinar. Este equipo multidisciplinar está conformado por personal médico y enfermero, maestros, trabajadores sociales, doctores de la risa, voluntariado; y cuyo objetivo común es el de trabajar de forma coordinada para que la hospitalización sea lo menos traumática posible y que el ambiente en que se encuentren los niños no diste demasiado del habitual (29).

El personal de enfermería tiene un papel importante en la aplicación de cuidados de calidad que basen su praxis en la atención todas las áreas que componen al ser humano (3,30) (psicoafectiva, espiritual, física...), y más concretamente al niño, por lo cual sería necesaria una formación específica en terapias complementarias que hayan resultado beneficiosas.

La hospitalización pediátrica, por tanto, debe procurar una terapia física como una atención y cuidado a las repercusiones psicológicas que el proceso conlleva. El personal de enfermería tiene un papel importante en la aplicación de cuidados de calidad que basen su praxis en la atención todas las áreas que componen al ser humano (3,30) (psicoafectiva, espiritual, física...), y más concretamente al niño, por lo cual sería necesaria una formación específica en terapias complementarias que hayan resultado beneficiosas.

Como limitación al estudio, considero que existe escasa investigación respecto a la risoterapia y a sus efectos, y que sería interesante conocer qué actividades y herramientas complementarias pueden ayudar a la práctica enfermera para enriquecer el cuidado.

## CONCLUSIÓN

La risoterapia aplicada a la población pediátrica en el ámbito hospitalario se encuadra en la figura del payaso de hospital, el cual ofrece una visión más humanista a las terapias convencionales. En la mayoría de los artículos se ha descrito una disminución significativa de la ansiedad y del estrés del niño que interactúa con el payaso, facilitando el proceso de adaptación a la hospitalización y amortiguando las repercusiones negativas que conlleva. Se ha observado una mejora en la relación entre el niño sometido a risoterapia y el personal sanitario, mejorando la adhesión al tratamiento o facilitando el manejo del infante en los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos.

Así pues, la conformación de un equipo multidisciplinar, donde prime la comunicación y cohesión entre las distintas disciplinas y donde se incluya la figura del payaso de hospital, resulta clave para proporcionar una atención integral y de calidad al paciente pediátrico.

La diversión y la creatividad son elementos esenciales de la aplicación del humor terapéutico en el niño. Para ello las herramientas y métodos más utilizados son: el juego, el teatro, los cuentos infantiles, la magia, la música

En conclusión, enfermería debería asumir un papel más humanista, aplicar unos cuidados basados en la evidencia, incluyendo terapias que empoderen, complementen y faciliten la terapia convencional, con el objetivo de conseguir unos cuidados de calidad que cubran las necesidades del paciente pediátrico y de su familia.

## FINANCIACIÓN

No se ha recibido financiación externa para la elaboración de dicha revisión.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Association of Applied and Therapeutic Humour [Internet]. Aath.org. [cited 13 April 2017]. Available from: <https://www.aath.org/>
2. Ramón MR. Medicina y terapia de la risa. 1ª. Bilbao: Desclée De Brouwer; 2010. 178.
3. Begoña Carbelo Baquero. El humor en la relación con el paciente. 1ª. Barcelona: Masson; 2005. 223.
4. F. Xavier Méndez, Juan M. Ortigosa, Sira Pedroche. Preparación a la hospitalización infantil (I): Afrontamiento del estrés. *Psicología Conductual*. 1996;4(2):193-209.
5. La Unidad de Actividades Motivacionales en el hospital Infantil [Internet]. Sspa.juntadeandalucia.es. [cited 3 April 2017]. Available from: [https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/index.php?id=actividades\\_motivacionales](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/index.php?id=actividades_motivacionales)

6. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: An analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Inf Libr J.* 2009;26(2):91-108.
7. Urrutía G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clínica.* :507-11.
8. Ford K, Courtney-Pratt H, Tesch L, Johnson C. More than just clowns – Clown Doctor rounds and their impact for children, families and staff. *Journal of Child Health Care.* 2014;18(3):286–96
9. Caires, Susana, Hiolanda Esteves, C., Almeida I. Hospital clowns as a strategy for the mitigation of childhood hospitalization experience. *Psico-US F.* 2014;19(3):377-86.
10. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2174-1382712014019003001>.
11. Lima RAG de, Azevedo EF, Nascimento LC, Rocha SMM. The art of Clown theater in care of hospitalized children. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2009;43:186-93.
12. Calmet Torres L, Guevara Ángulo M, Regalado Benites M. Influencia de la risoterapia en las características psicológicas y sociales del niño escolar hospitalizado. *Rev enferm herediana.* 2008;1(1):19-25.
13. Tener D, Ofir S, Lev-Wiesel R, Franco NL, On A. Seriously clowning: Medical clowning interaction with children undergoing invasive examinations in hospitals. *Soc Work Health Care.* 2016;55(4):296-313. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00981389.2016.1141826>
14. Dionigi A, Gremigni P. A combined intervention of art therapy and clown visits to reduce preoperative anxiety in children. *Journal of Clinical Nursing.* 2017;26(5-6):632-40. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/2Fjocn.13578>
15. Costa Fernandes S, Arriaga P. The effects of clown intervention on worries and emotional responses in children undergoing surgery. *Journal of Health Psychology.* 2010;15(3):405-15. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177%2F1359105309350231>.
16. Gutiérrez M.A., Ortigosa J.M., Girón O., Ruiz R., Sánchez J. Evaluación del efecto de la actuación de payasos de hospital sobre la ansiedad, en los niños sometidos a una intervención quirúrgica. *Cir Pediatr* 2008;21(4):195-8.
17. Messina M, Molinaro F, Meucci D, Angotti R, Giuntini L, Cerchia E, et al. Preoperative distraction in children: hand-held videogames vs clown therapy. *Ped Med Chir* 2014;36(5-6):203-6. Doi: <http://dx.doi.org/10.4081%2Fpmc.2014.98>
18. Koller D, Gryski C. The life threatened child and the life enhancing clown: Towards a model of therapeutic clowning. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007; 5(1):17 - 25.
19. Felluga M, Rabach I, Minute M, Montico M, Giorgi R, Lonciari I, et al. A quasi randomized-controlled trial to evaluate the effectiveness of clown therapy on children's anxiety and pain levels in emergency department. *European Journal of Pediatrics.* 2016;175(5):645-50. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00431-015-2688-0>
20. Ben-Pazi H, Cohen A, Kroyzer N, Lotem- Ophir R, Shvili Y, Winter G, et al. Clown-care reduces pain in children with cerebral palsy undergoing recurrent botulinum toxin injections- A quasi-randomized controlled crossover study. *Martinuzzi A, editor PLOS ONE.* 2017;12(4): 1-13. Doi: <http://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0175028>
21. Heilbrunn BR, Wittern RE, Lee JB, Pham PK, Hamilton AH, Nager AL. Reducing Anxiety in the Pediatric Emergency Department: A Comparative Trial. *The Journal of Emergency Medicine.* 2014;47(6):623-31. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jemermed.2014.06.052>
22. Meisel V, Chellew K, Ponsell E, Ferreira A, Bordas L, García-Banda G. The effect of «hospital clowns» on psychological distress and maladaptive behaviours in children undergoing minor surgery. *Psychol Spain.* 2010;14(1):8-14.
23. Barkmann C, Siem A-K, Wessolowski N, Schulte-Markwort M. Clowning as a supportive measure in paediatrics - a survey of clowns, parents and nursing staff. *BMC Pediatrics.* 2013;13(1):166. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2431-13-166>
24. Anes L, Obi M. Hospital Clowning as Play Stimulus in Healthcare. *Children.* 2014;1(3):374-89. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390%2Fchildren1030374>
25. Rafael Christian, José Ramos. Risoterapia: un nuevo campo para los profesionales de la salud. *Scielo.* 2004;17:57-64.
26. Ruíz Gómez M, Rojo Pascual C, Ferrer Pascual MA, Jiménez Navascués L, Ballesteros garcía M. Terapias complementarias en los cuidados. *Humor y risoterapia. Index Enferm.* 2005;48-9.
27. Hannula L, Metsälä E. Benefits and barriers of clown care: A qualitative phenomenographical study of parents with children in clown care services. *European Journal of Humour Research.* 2014;2(2):1-10. Doi: <http://dx.doi.org/10.7592%2FEJHR2014.2.2.tan>
28. Tan AKJ, Hannula L, Metsälä E. Benefits and barriers of clown care: A qualitative phenomenographical study of parents with children in clown care services. *European Journal of Humour Research.* 2014;2(2):1-10. Doi: <http://dx.doi.org/10.7592%2FEJHR2014.2.2.tan>
29. Una iniciativa de participación ciudadana convertirá las áreas pediátricas del Hospital Reina Sofía en el planeta Tierra [Internet]. *Sspa.juntadeandalucia.es.* [cited 31 May 2017]. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/index.php?id=3041&tx\\_ttnews%5Btt\\_news%5D=5511&cHash=54f2a7d78ae18ff5cbf74d6215e62842](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/index.php?id=3041&tx_ttnews%5Btt_news%5D=5511&cHash=54f2a7d78ae18ff5cbf74d6215e62842)
30. Profesionales del Área Pediátrica del Reina Sofía elaboran un vídeo por el Día del Niño Hospitalizado [Internet]. *Europa Press.* 2017 [cited 31 May 2017]. Available from: <http://www.europapress.es/esandalucia/cordoba/noticia-profesionales-area-pediatrica-reina-sofia-elaboran-video-dia-nino-hospitalizado-20170428190606.html>
31. Barry S. Gallison, Christine S. Curtin. Creating a Caring Environment Illuminates Practice Potential. *American Holistic Nurses Association.* 2016;20-4.

## Aproximación diagnóstica de la disfagia en el ámbito de Atención Primaria

### Diagnosis of dysphagia in Primary Care

Hinojosa-Fuentes, F.; López-Díaz, J. A.  
UGC Molino de la Vega, Huelva

#### Resumen

En este trabajo, presentamos el caso de una paciente de edad avanzada que consultó por disfagia predominantemente a sólidos, de aparición precoz. La anamnesis, en el contexto de una disfagia esofágica, motivó la celeridad del abordaje, con el fin de descartar una enfermedad maligna. Se solicitó un estudio baritado que evidenció un probable diagnóstico de acalasia. Ponemos de manifiesto el valor de la anamnesis en el abordaje de las patologías a diagnosticar en Atención Primaria, ante la limitación de las pruebas complementarias.

#### Abstract

In this work, we present the case of an elderly patient, who consulted for dysphagia mainly to solids, of early appearance. The anamnesis, in the context of an esophageal dysphagia, motivated the speed of the approach, in order to rule out a malignant disease. A barium study was requested that reports a probable diagnosis of achalasia. We highlight the value of the anamnesis in the course of the pathologies diagnosed in Primary Care, despite of limitation of complementary tests.

*Palabras clave: Disfagia; Acalasia; Esófago; Manometría.*

*Keywords: Dysphagia; Achalasia; Esophagus; Manometry.*

#### INTRODUCCIÓN

La acalasia es una enfermedad caracterizada por la degeneración neuronal del plexo mesentérico del esfínter esofágico inferior (EEI) y el cuerpo esofágico, provocando una ausencia de ondas peristálticas en el esófago inferior y una alteración en la relajación del EEI<sup>1</sup>. Su incidencia es muy baja, aproximadamente de 0,5 casos/100.000 habitantes/año<sup>2</sup>.

Aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida, se diagnostica con mayor frecuencia en la tercera y séptima década de la vida. Su diagnóstico temprano es de suma importancia para minimizar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Éste se basa en la clínica, cuyo principal síntoma es la disfagia progresiva; siendo la manometría y la endoscopia, las pruebas complementarias que permiten realizar el diagnóstico definitivo.

#### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 74 años que consultó por disfagia a alimentos sólidos.

Presentaba como antecedentes personales, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo 2 con afectación renal estadio 1, fibrilación auricular permanente anticoagulada con ace-

nocumarol y osteoartritis de columna dorsolumbar con hernia discal L3-L5. En tratamiento farmacológico con enalapril, insulina, simvastatina y tapentadol.

Vivía con su hija en su domicilio y era independiente para las actividades básicas de la vida diaria con funciones mentales superiores conservadas.

La paciente acudió a consulta porque desde hacía dos meses tenía dificultad para tragar los alimentos sólidos, más que los líquidos, apareciendo esta sintomatología de manera abrupta. Al ingerir el bolo alimenticio experimentaba sensación de atragantamiento en el tórax, negando clínica de pirosis, sialorrea, halitosis o debilidad muscular. Con mucha frecuencia, presentaba regurgitación de los alimentos, sin ser digeridos. No había presentado clínica ansiosa ni vómitos.

En la exploración física se descartaron adenopatías a nivel cervical. No hallazgos relevantes en cavidad oral, con correcta apertura y cierre labial, buena movilidad lingual y reflejo nauseoso conservado. A nivel faríngeo, mucosa hiperémica sin lesiones cutáneas aparentes. El resto de la exploración física no presentaba alteraciones. La paciente realizó en nuestra consulta una prueba de deglución de agua, consistente en beber 150 ml de agua de un vaso, lo más rápido posible, mientras registrábamos los hallazgos de la actuación. No se evidenciaron episodios de babeo, tos o disfonía, pero sí se apreció una discreta regurgitación del líquido.

En base a los resultados, sospechamos una disfagia de origen esofágico tipo acalasia (Tabla 1), por lo que solicitamos un estudio baritado de esófago, estómago y duodeno que confirme el diagnóstico. Al presentarse el cuadro clínico con datos de alarma (aparición de la sintomatología por encima de los 60 años de edad y una evolución menor a 6 meses), se debía descartar enfermedad maligna, motivo por el que se derivó directamente a las consultas rápidas de Digestivo para estudio endoscópico.

Realizamos una revisión de la literatura médica, donde se aconsejaba el uso de calcioantagonistas a dosis bajas (nifedipino 10mg sublingual) antes de las comidas, para alivio y control de síntomas. Comenzó con dicha medicación previo control estricto de los niveles tensionales, dado su antecedente cardiovascular.

La prueba complementaria mostró que el medio de contraste había progresado sin dificultad a través del esófago has-

ta la cámara gástrica, poniéndose de manifiesto una escasa peristalsis de los dos tercios inferiores esofágicos, dando lugar a la retención de papilla de bario y producción de numerosos episodios de regurgitación en el esófago. Al quedar retenida la papilla de bario, se visualizó distensión del esófago medio-distal (caudal al cayado aórtico) que adoptaba una morfología que simulaba a la acalasia, con estrechez y escasa distensión de la unión esófago-gástrica aunque sin claro afilamiento de la misma (Figuras 1 y 2). Los márgenes eran lisos y no se demostró compresión extrínseca que lo justificara. El resto de estómago y duodeno no presentaron hallazgos a destacar.

Quedando descartada una enfermedad maligna, la paciente nos refiere mejoría clínica con la medicación prescrita, por lo que acordamos seguimiento y revisión continuada en nuestras consultas, a la espera de la cita con el servicio de Digestivo que emita un juicio clínico definitivo.

|  | DISFAGIA OROFARINGE  | DISFAGIA ESOFÁGICA  |
|--|--|---|
| ETIOLOGIA  | Predominan las alteraciones funcionales neuromusculares  | Alteraciones orgánicas y funcionales  |
| Manifestaciones clínicas<br>- Localización<br>- Acompañantes | Cuello<br>Dificultad para la masticación<br>Escape de comida por la boca<br>Sialorrea<br>Deglución fraccionada<br>Disartria<br>Dificultad para iniciar la deglución<br>Deglución repetida<br>Regurgitación nasal<br>Regurgitación oral inmediata<br>Aspiración: tos, asfixia<br>Disfonía | Región esternal y/o cuello<br>Regurgitación tardía<br>Dolor torácico<br>Pirosis |
| Valoración riesgo deglución                                  | Inmediata  | Generalmente, no inmediata  |

Tabla 1. Diferencias entre disfagia orofaríngea y disfagia esofágica<sup>3</sup>



Figura 1. Esofagograma con bario. Se muestra la distensión del esófago medio-distal con estrechez a nivel de cardias. No se aprecia compresión extrínseca.



Figura 2. Esofagograma con bario. Se muestra la estrechez de la unión esófago-gástrica.

## DISCUSIÓN

En el ámbito de Atención Primaria, ante una disfagia es primordial orientar la localización (orofaríngea o esofágica) a través de la historia clínica, y así recoger los síntomas más prevalentes entre una y otra.

El lugar donde el paciente localiza la detención del bolo es el primer dato a investigar en nuestra anamnesis. Una vez orientado, debemos prestar atención a los síntomas de alarma que nos sugiere una enfermedad maligna, tales como aparición en mayores de 60 años, corta evolución o pérdida de peso asociada <sup>4</sup>, lo que determinará la rapidez con la que debemos realizar el estudio.

En la endoscopia es habitual observar la dilatación del cuerpo esofágico y el cardias puntiforme que ofrece una resistencia leve o moderada al paso del fibroscopio. También puede aparecer retención de alimentos. La manometría esofágica es la prueba de elección y puede observarse ausencia de relajación o relajación incompleta del EEI tras la deglución y aperistalsis <sup>3</sup>.

El tratamiento es variable desde la farmacoterapia con nitratos o antagonistas del calcio (pueden relajar la musculatura lisa y disminuir la presión del EEI) <sup>6</sup>, la inyección de toxina botulínica <sup>5</sup>, la dilatación forzada del cardias con balón <sup>7</sup>, hasta procedimientos quirúrgicos endoscópicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 5806-12.
2. Mayberry JF. Epidemiology and demographics of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11: 235-48.
3. Domingues GR, Lemme EM. Differential diagnosis of esophageal motor disorders based in characteristics of dysphagia. *Arq Gastroenterol.* 2001; 38: 14-8.
4. Pandolfino J, Kahrilas P. Presentation, Diagnosis, and Management of Achalasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015; 11: 887-97.
5. Mikaeli J, Fazel A, Montazeri G et al. Randomized controlled trial comparing botulinum toxin injection to pneumatic dilatation for the treatment of achalasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15:1389-96.
6. Langmore S. Evaluation of oropharyngeal dysphagia: which diagnostic tool is superior? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 485-489.
7. Langmore S. Evaluation of oropharyngeal dysphagia: which diagnostic tool is superior? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 485-489.

## Utilidad de la cápsula endoscópica en el estudio del paciente con anemia severa por probable hemorragia digestiva de origen oculto

Utility of the endoscopic capsule in the study of the patient with severe anemia due to probable gastrointestinal bleeding of occult origin

Rodríguez-Moncada, R.<sup>1</sup>; López-Díaz, J. A.<sup>2</sup>; Gómez-Delgado, E.<sup>1</sup>; Vázquez-Morón, J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

<sup>2</sup> UGC Molino de la Vega. Huelva.

### Resumen

En la batería de pruebas complementarias solicitadas al paciente con anemia ferropénica de origen no filiado es frecuente la realización de gastroscopia y colonoscopia. Sin embargo, es importante valorar la necesidad de realizar otros estudios si no se alcanza un diagnóstico etiológico, entre los cuales destaca la cápsula endoscópica. En el caso clínico que se expone la cápsula endoscópica resultó fundamental para establecer el diagnóstico de adenocarcinoma yeyunal en un estadio precoz de la enfermedad, permitiendo someter al paciente a un tratamiento quirúrgico curativo sin necesidad de otras terapias.

### Abstract

Among complementary tests requested for the unknown-origin iron deficiency patient, gastroscopy and colonoscopy are frequent. However, it is important to assess the need to perform other studies if an etiological diagnosis is not reached, among which the endoscopic capsule stands out. In this case report the endoscopic capsule was essential to establish the jejunal adenocarcinoma diagnosis in an early stage of the disease, allowing the patient to undergo a curative surgical treatment without necessity of other therapies.

*Palabras clave:* Cápsula endoscópica; Anemia; Hemorragia gastrointestinal; Intestino delgado.

*Keywords:* Capsule endoscopy; Anemia; Gastrointestinal Hemorrhage; Small intestine.

### INTRODUCCIÓN

Ante un cuadro de anemia ferropénica severa en el contexto de probable hemorragia digestiva sin obtenerse diagnóstico etiológico tras endoscopia digestiva alta y colonoscopia (hemorragia digestiva de origen oculto), es importante realizar otros estudios que nos permitan inspeccionar los segmentos del intestino delgado no explorados, entre los cuales destaca la cápsula endoscópica. Se trata de un método no invasivo que permite visualizar todo el intestino delgado, siendo de primera elección en casos de sospecha de sangrado a este nivel (1).

### CASO CLÍNICO

Se trataba de un varón de 59 años con antecedentes familiares de cáncer colorrectal (madre y hermano), ex-fumador e hiper-

tenso. En seguimiento por hematología por gammapatía monoclonal de significado incierto. Refería astenia y disnea a moderados esfuerzos de dos meses de evolución, sin síndrome constitucional, cambio de hábito intestinal ni datos de sangrado digestivo. Exploración física y tacto rectal sin hallazgos significativos. Analítica compatible con anemia ferropénica severa (Hb 6.9 g/dL); resto de parámetros analíticos incluyendo marcadores tumorales dentro de la normalidad. TC abdominal y gastroscopia sin hallazgos de interés. La colonoscopia objetivó en colon izquierdo un pólipo pediculado subcentimétrico que se reseccó, con histología de adenoma tubular con displasia de bajo grado, y un pólipo sésil de 1.5 cm que se reseccó sin poder recuperarse. Se estableció el diagnóstico de anemia secundaria a pólipos colónicos. Seis meses después el paciente fue valorado en consulta, objetivando de nuevo anemia severa, por lo que se solicitó cápsula endoscópica ante la sospecha de hemorragia digestiva de origen oculto. Se objetivó a nivel de la primera porción yeyunal una lesión circunferencial, irregular, de aspecto infiltrativo, que protruía hacia la luz intestinal provocan-

do cierta estenosis (figura 1), con áreas mamelonadas de aspecto vellositario y ampliamente ulcerada (figuras 2 y 3), con sangrado activo babeante en su superficie, compatible con una neoplasia yeyunal. Se repitió TC abdominal en el que se apreció un pseudoengrosamiento mural a nivel yeyunal sin alteraciones locorreccionales asociadas, inespecífico radiológicamente, no presente en estudio previo. Ante la sospecha de tumor yeyunal y tras descartar la presencia de enfermedad a distancia, se realizó resección intestinal amplia del segmento afecto y anastomosis duodenoeyunal laterolateral. El estudio histológico confirmó que se trataba de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado, infiltrante hasta la muscular, con bordes quirúrgicos libres, sin identificar ganglios linfáticos. No fue necesario, por tanto, administrar terapia adyuvante posteriormente, considerándose la cirugía curativa y permaneciendo el paciente actualmente libre de enfermedad.

## DISCUSIÓN

Los tumores malignos del intestino delgado son muy poco frecuentes, representando únicamente el 3% de las neoplasias del tracto gastrointestinal. Son más frecuentes en hombres, con un incremento de su incidencia a partir de los 40 años. El adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente (2). La forma de presentación es muy inespecífica, siendo el síntoma más frecuente el dolor abdominal. En una serie de 491 pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado, la anemia ferropénica fue la forma de presentación únicamente en el 15% de los casos (3), tal y como sucedió en el caso que se presenta. El diagnóstico es usualmente complejo, debido a la localización de estas lesiones (no accesibles mediante gastroscopia o colonoscopia), su baja frecuencia y la clínica tan inespecífica que producen. Es frecuente, por lo tanto, llegar al mismo en una etapa tardía de la enfermedad en la que resulta complicado administrar un tratamiento curativo (4). El pronóstico se relaciona con la extensión de la enfermedad, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental, permitiendo en nuestro caso (estadio T2N0M0) llevar a cabo un tratamiento quirúrgico curativo sin necesidad de terapia adyuvante (5). Si bien en estos casos estaría indicado realizar una enteroscopia para toma de biopsias y marcaje de la lesión de cara a una posterior confirmación histológica y cirugía, en el caso que se presenta, con clínica sugestiva desde hacía más de seis meses (anemia severa en dos ocasiones) e imágenes de cápsula endoscópica claramente compatibles con una lesión neoplásica, su realización podría haber supuesto un retraso diagnóstico aún mayor, empeorando el pronóstico del paciente. Es por esto que, dado que el estudio de extensión resultó negativo, se decidió llevar a cabo directamente la resección quirúrgica del segmento intestinal afecto, la cual resultó curativa, siendo confirmada la enfermedad neoplásica en el estudio histológico de la pieza quirúrgica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Bree E, Rovers KP, Stamatiou D, Souglakos J, Michelakis D, de Hingh IH. The evolving management of small bowel adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2018; 30: 1-11.
2. Li J, Wang Z, Liu N, Hao J, Xu X. Small bowel adenocarcinoma of the jejunum: a case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 2016; 14:177-82.
3. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2010; 199: 797-803.
4. Juanmartiñena JF, Montes M, Fernández-Urién I. Signet ring cell carcinoma of the jejunum: an uncommon finding within the reach of capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017; 109(2): 149-50.
5. Young JJ, Mongoué-Tchokote S, Wieghard N, et al. Treatment and Survival of Small-bowel Adenocarcinoma in the United States: A Comparison With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2016; 59(4): 306-15.

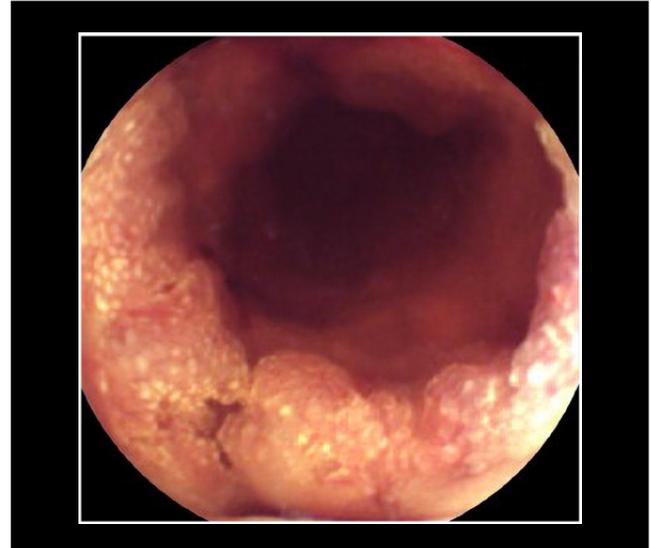


Figura 1. Lesión circunferencial, irregular, de aspecto infiltrativo, que protruye hacia la luz intestinal provocando cierta estenosis.



Figura 2. Lesión con áreas mamelonadas.

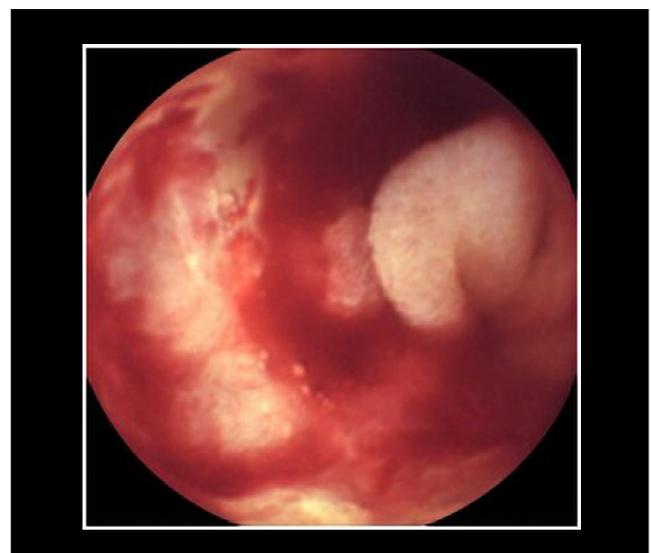


Figura 3. Lesión ulcerada con restos de aspecto vellositario.

## Diagnóstico genético de hipospadia pseudovaginal perineoescrotal en paciente adolescente

### Genetic diagnosis of pseudovaginal perineoscrotal hypospadias in an adolescent patient

Pérez-Alija Fernández, A.; García-Muñoz, S.; Puerta-Jiménez, I.; Jiménez-Torres, R.  
Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería. Unidad de Gestión Clínica de Laboratorios

#### Resumen

El déficit enzimático de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2 produce una forma de pseudohermafroditismo masculino en el cual un paciente de sexo cromosómico masculino (46XY) muestra genitales ambiguos al nacer, hipospadias y desarrollo de la masculinización en la pubertad. Presentamos un caso de una paciente adolescente con genitales externos femeninos y amenorrea primaria que consulta por sospecha de acromegalia. Se realiza un estudio hormonal, de imagen y genético que revela un déficit de 5-alfa-reductasa tipo 2, con la presencia de la variante c.271T>G (p.Tyr91Asp) en homocigosis. La tardanza en el diagnóstico supuso un retraso en la instauración de un régimen terapéutico adecuado, provocando una androgenización excesiva de la paciente con la consecuente afectación psicológica.

#### Abstract

5-alpha-reductase enzymatic deficit produces a form of pseudohermaphroditism in which a chromosomal male (46XY) shows ambiguous genitalia at birth, hypospadias and masculinization at puberty. We present a clinical case of a teenage patient with female external genitalia and primary amenorrhoea who was derived from her family doctor on suspicion of acromegaly. Hormonal, imaging and genetic research was conducted and it revealed a 5-alpha-reductase type 2, presenting the variant c.271T>G (p.Tyr91Asp) in homozygosity. A diagnosis delay supposed a lag in appropriate therapeutic regime instauration, thus leading to an excessive androgenization of the patient with the corresponding psychological distress.

#### Palabras clave:

5-alfa-reductasa;  
Hermafroditismo; Hipospadia  
pseudovaginal perineoescrotal;  
Diagnóstico genético.

#### Keywords:

5-alpha-reductase;  
Hermaphroditism;  
Pseudovaginal perineoscrotal  
Hypospadias; Genetic diagnosis.

#### INTRODUCCIÓN

Las esteroide 5 $\alpha$ -reductasas son un conjunto de enzimas encargadas de la reducción del doble enlace entre los carbonos 4 y 5 de los 3-oxo- $\Delta^{4,5}$  C19/C21 esteroides. Existen tres isoenzimas, productos de los genes SRD5A1, SRD5A2 y SRD5A3, que en humanos tienen diferentes niveles de expresión según tejido y edad del individuo. Así, durante el desarrollo fetal, la isoenzima 1 se expresa fundamentalmente en la piel y la 2 en la próstata fetal, mientras que después del nacimiento la expresión incluye órganos como el hígado, la piel y la próstata para la isoenzima 1, mientras que la isoenzima 2 lo hace en próstata, glándulas seminales, epidídimo, hígado, piel y folículo piloso. La isoenzima 3 se expresa en todos estos tejidos solo durante la edad adulta(1).

Los sustratos sobre los que actúan las 5 $\alpha$ -reductasas incluyen diversos esteroides. Sin embargo, su función mejor conocida es la transformación de testosterona en dihidrotestos-

terona (DHT), un metabolito que se une con mayor afinidad que la propia testosterona al receptor de andrógenos. La DHT se encarga de inducir el desarrollo sexual masculino durante el periodo fetal, y más tarde durante la pubertad(2).

El gen que codifica la isoenzima 2 (SRD5A2) está localizado en el cromosoma 2p23.1, consta de 5 exones y 4 intrones. Cualquier mutación que produzca una pérdida parcial o total de su actividad, puede afectar al desarrollo sexual normal del individuo. Se han descrito más de 100 mutaciones(3), repartidas a lo largo de todo el gen, y sin una clara agregación geográfica, salvo en casos de comunidades cerradas con alta endogamia(4). Los casos reportados muestran una ligera mayoría de homocigotos frente a heterocigotos compuestos, y no parece haber una clara asociación genotipo-fenotipo. Las mutaciones provocan desde una reducción de la actividad enzimática hasta la pérdida total de la misma, lo que explica la variedad de presentación clínica del síndrome. Fenotípicamente, los signos más reportados son clitoromegalia y micropene, diferentes

grados de hipospadias, y criptorquidismo unilateral o bilateral. Todos los casos presentan una virilización en la pubertad que puede llevar al cambio sexual, de mujer a hombre. Esta virilización se produce debido a la actividad de la isoenzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo 1, que se mantiene en los tejidos donde se expresa, provocando la conversión de testosterona en DHT en los mismos(1).

Dentro del espectro de desórdenes del desarrollo sexual causados por mutaciones en este gen, la hipospadia perineoscrotal pseudovaginal (PPSH), también llamado pseudohermafroditismo familiar masculino incompleto tipo 2 (OMIM #264600), es una forma de pseudohermafroditismo masculino en el que individuos cromosómicamente de sexo masculino, que presentan genitales ambiguos al nacer, incluyendo hipospadias perineales con un saco pseudovaginal ciego, desarrollan masculinización en la pubertad.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino derivada a endocrinología desde atención primaria a los 14 años de edad por sospecha de acromegalia, sin antecedentes personales ni familiares de interés, salvo hermano mayor que presenta ginecomastia sin otras alteraciones. En la exploración presentó un peso de 74.6 kg, talla 178 cm e IMC 23.54 kg/m<sup>2</sup>, sin menarquia y sin presentar otros signos de disfunción hormonal.

Se realizó radiografía de mano izquierda sin anomalías y se siguió su evolución durante un periodo de un año con perfil hormonal en el que destacó testosterona elevada (hasta 5.19 ng/mL, intervalo de referencia 0.1 a 0.8 ng/mL) y tras comprobar la ausencia de rasgos físicos característicos de acromegalia, se descartó dicha patología.

La paciente fue seguida durante un año por el servicio de endocrinología, produciéndose en dicho intervalo de tiempo una ganancia de peso de 10 Kg. En este momento se plantea el diagnóstico diferencial entre disgenesia gonadal y síndrome de resistencia parcial androgénica, derivándose a revisión por ginecología. A la exploración física se encontraron mamas no desarrolladas, genitales externos con vello púbico e hipertrofia notable del órgano eréctil. En inglés se palparon nódulos móviles de 2 cms. Se le realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de pelvis con contraste donde no se visualizó ni útero ni ovarios, evidenciándose un residuo vaginal de 1cm, con imagen sugerente de senos cavernosos pequeños, pene hipoplásico y testículos no descendidos (figura 1), localizados a nivel de tejido celular subcutáneo inguinal bilateral (criptorquidia bilateral). Se efectuó un análisis citogenético encontrándose una fórmula cromosómica 46XY. Ante este resultado se confirma la presencia de un hermafroditismo y la paciente es derivada a consulta de atención a las personas transexuales, desde donde se solicita estudio genético de déficit de 5-alfa-reductasa de tipo 2, encontrándose la variante c.271T>G (p.Tyr91Asp) en homocigosis del gen de SRD5A2. A continuación se programó orquiectomía inguinal bilateral y se inició tratamiento hormonal sustitutorio con estradiol y triptorelina (análogo GnRH).

### DISCUSIÓN

La variante genética encontrada en la paciente, c.271T>G (p.Tyr91Asp), se halla en un locus que tiene tres posibles alelos (A, G y C). El alelo A o ancestral es el encontrado en la secuencia de referencia y las variantes alélicas G y C corresponden a las mutaciones c.271T>C (p.Tyr91His) y c.271T>G (p.Tyr91Asp). Ambas variantes están únicamente reportadas como patogénicas una sola vez en Clinvar en el 2017 y 2010, respectivamente, por el Clinical Molecular Genetics Laboratory (Johns Hopkins All Children's Hospital).

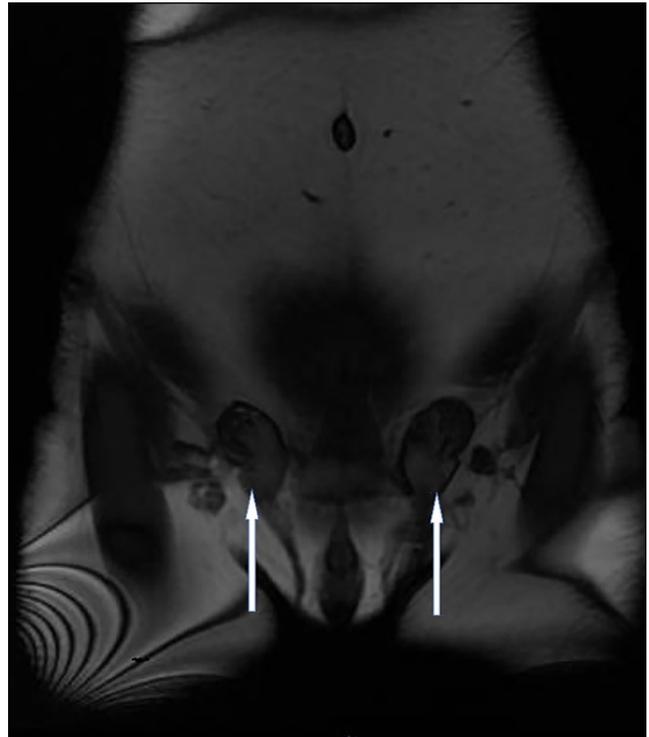


Figura 1. Imagen de resonancia magnética nuclear de pelvis en la que se observa criptorquidismo.

Establecer un diagnóstico correcto es esencial para poder instaurar un manejo correcto de los pacientes. La PPSH representa un diagnóstico diferencial con el síndrome de feminización testicular incompleta, también conocido como pseudohermafroditismo masculino familiar incompleto de tipo 1 o síndrome de Reifenstein. La PPSH recuerda a la forma más severa de este síndrome, pero difiere en la ausencia de desarrollo mamario, así como en su modo de herencia y riesgo de recurrencia. La PPSH tiene un modo de herencia autosómico recesivo y afecta solo a individuos de sexo masculino, mientras que el síndrome de Reifenstein es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X(5,6).

Para el diagnóstico, un valor elevado de la relación T/DHT tras estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG), con un punto de corte de 18-20, es sugestivo de déficit de SRD5A2. No obstante un estudio del perfil de andrógenos en orina es mucho más preciso. El diagnóstico molecular del gen SRD5A2 es considerado no obstante como el test diagnóstico más efectivo.

El tratamiento dependerá de la identidad sexual del paciente, idealmente se recomienda hacer una reasignación del sexo antes de los 27 meses de edad para evitar posibles conflictos de identidad. En los pacientes masculinos la testosterona no suele ser necesaria ya que la mayoría de ellos han mantenido la función testicular durante la pubertad. Sin embargo inyecciones de testosterona intramuscular o gel de dihidrotestosterona pueden mejorar el vello corporal y el tamaño del pene. En general se recomienda el empleo del gel de dihidrotestosterona al ser más activo y conseguir efectos más rápidos, además de tener la ventaja de no ser un andrógeno aromatizable.

Para los pacientes criados como mujeres el objetivo de la terapia hormonal es conseguir el desarrollo de las características sexuales femeninas. Se deben dar bajas dosis de estrógenos (0,07-0,3 mg de estrógeno conjugado) al inicio de la edad puberal y mantener hasta el desarrollo mamario, y posteriormente mantener dosis más altas de manera continua (0,625-1,25 mg/día). El tratamiento quirúrgico consis-

tirá en conseguir unos genitales externos de acuerdo con la identidad sexual y eliminar las estructuras incompatibles con esta, en caso de adoptar un género femenino.

En el caso presentado, tras evaluar psicológicamente a la paciente y teniendo en cuenta sus preferencias se programa cirugía correctora y se inicia tratamiento hormonal sustitutorio con estradiol y triptorelina (análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRH). Actualmente la paciente continúa con el tratamiento farmacológico prescrito y a la espera de la intervención quirúrgica.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: A review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol.* 2012;2012.
2. Okeigwe I, Kuohung W. 5-Alpha reductase deficiency: A 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(6):483–7.
3. Avendaño A, Paradisi I, Cammarata-Scalisi F, Callea M. 5- $\alpha$ -Reductase type 2 deficiency: is there a genotype-phenotype correlation? A review. *Hormones.* 2018;17(2):197–204.
4. Alswailem MM, Alzahrani OS, Alghofaili L, Qasem E, Almohanaa M, Alsagheir A, et al. Molecular genetics and phenotype/genotype correlation of 5- $\alpha$  reductase deficiency in a highly consanguineous population. *Endocrine* [Internet]. 2019;63(2):361–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1767-1>
5. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, Achermann J, Ahmed F, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics.* 2006;118(2).
6. Turan V, Yeniel Ö, Ergenoğlu M, Terek C, Ulukuş M. Incomplete androgen insensitivity (Reifenstein syndrome) - a case report. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2010;11(2):110–2.

## La genética en la medicina actual: problemas que plantean los test genéticos de consumo difundido

Genetics in current medicine: problems laid out by widely-used genetic tests

Ruíz-de-Almirón-de-Andrés, B.

Estudiante de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Máster en Abogacía. Universidad de Granada.

Estimado Editor:

Laín Entralgo afirmaba que la medicina actual está representada por la tecnificación instrumental, la colectivización, la personalización del enfermo, la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud (1). Actualmente, los avances en el conocimiento del genoma humano y la evidencia de genes vinculados al desarrollo de enfermedades han dado lugar a nuevos métodos para mejorar la prevención y curación de ciertas enfermedades. Además, en la actualidad, se habla también de epigenética, la cual supone una alteración en la expresión génica del ADN sin afectar a la secuencia. La medicina genómica emplea diferentes tipos de análisis genéticos con el fin de detectar la presencia o la ausencia de variantes en segmentos de material genético. Esta metodología permite detectar productos génicos o metabolitos específicos indicativos de un cambio genético concreto (2).

Dentro de los test genéticos existentes, distinguimos tres tipos: de diagnóstico, de tratamiento y de predicción o consumo difundido. Los primeros, son empleados en el marco de una consulta médica con el fin de diagnosticar precozmente una enfermedad genética, en presencia o ausencia de síntomas. Los segundos, se adaptan a las características del paciente. Los terceros, por último, los solicita el consumidor sin prescripción médica, generalmente a través de Internet y plantean algunas cuestiones legales y sociales. Sus características principales son: solicitud directa del consumidor a la compañía, frecuentemente en ausencia de una enfermedad diagnosticada y sin perspectiva de utilidad clínica; ausencia de asesoramiento genético por un facultativo médico; y finalmente, carácter multifactorial y no monogénico, es decir, se genotipan millones de polimorfismos de un solo nucleótido, siendo inespecíficas las pruebas (3).

Existen, por otro lado, empresas que ofrecen una secuenciación del genoma sin exigir un reembolso, pero a cambio de incluir los datos genómicos y médicos de los participantes en bases informáticas (4). Toda la información quedaría en propiedad de la empresa, lo cual podría llevar ocasionalmente a una invasión de la privacidad genética. En España, los test genéticos, regulados por la Ley de Investigación Biomédica, únicamente pueden hacerse con fines médicos o de investigación clínica, asesoramiento genético de un profesional responsable

y prescripción médica. También, en el marco legal europeo, se adopta generalmente una delimitación similar.

Respecto a los test genéticos de consumo difundido, no existe regulación específica, pero el Reglamento 1662/2000 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, prohíbe la publicidad de productos sanitarios destinados al estudio de muestras procedentes del cuerpo humano como donaciones de sangre y tejidos con un fin de diagnóstico genético (5).

En conclusión, primero, con la importancia de la epigenética en la medicina actual, la condición genética no es determinante, sino un factor más para tener en cuenta. Así, la información genética obtenida con estas pruebas únicamente permite hablar de riesgos o predisposiciones. Segundo, aun teniendo en cuenta el principio de autonomía del paciente, predomina la falta de información al consumidor y la ausencia de asesoramiento genético. Finalmente, la falta de regulación de estos test los dejaría fuera del marco legal y afectando, por tanto, también a su comercialización.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laín Entralgo P. La medicina actual. Seminarios y Ediciones, S.A. 1973.
2. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (BOE, 4 de julio de 2007). 2007 p. 28826-48.
3. Bunnik EM, Schermer MHN, Janssens ACJ. Personal genome testing: Test characteristics to clarify the discourse on ethical, legal and societal issues. BMC Med Ethics. 2011;12(1).
4. Genetics Start-Up Wants to Sequence People's Genomes for Free - Scientific American [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/genetics-start-up-wants-to-sequence-peoples-genomes-for-free/>
5. Real decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, obre productos sanitarios para diagnóstico "in vitro." Vol. núm. 268, Boletín Oficial del Estado (BOE). 2009.

# NUEVA REVISTA ANDALUCÍA **MÉDICA** *magazine*

Un medio de expresión y opinión  
**para todos los médicos colegiados andaluces**

Con un cuidado diseño **para hacer más accesibles  
e interesantes sus contenidos**



**CADA 4 MESES**  
EN TU EMAIL Y EN  
[WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES](http://WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES)



## In memoriam por la pérdida del patólogo Juan Rosai

Juan Rosai, in memoriam

Leiva-Cepas, F.

Dpto. de Ciencias Morfológicas y Sociosanitarias. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba.  
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.  
GC-12. GICEAP. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Traslacional de Córdoba.

El 7 de julio del 2020, en tiempos de pandemia, falleció en su Italia natal (en Milán) el más importante patólogo del último medio siglo. (1)

Juan Rosai (bautizado como *Giovanni*, castellanizado más tarde en Argentina) nació el 20 de agosto de 1940 en Poppi, un pequeño municipio toscano en los comienzos de la Segunda Guerra Mundial. Con 8 años, su familia se ve obligada a emigrar a la Argentina, como consecuencia de la crisis económica derivada del conflicto bélico.

Asentado en el país sudamericano, se matricula en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires a los 15 años de edad. Allí conocerá al patólogo Eduardo Lascano (discípulo del insigne neurohistólogo español en el exilio Pío el Río-Hortega), quién influirá de manera determinante en él, y lo animará a formarse como especialista en Anatomía Patológica bajo su tutela. Hemos de reseñar en este momento la importancia de un maestro que guíe en el camino a un discípulo. (2-3)

Cuando Rosai era asistente de Anatomía Patológica en el Hospital Regional del Mar del Plata, se cruza en su camino la profesora Lauren Ackerman, que le invitó a mejorar su formación en Sant Louis (Estados Unidos) en la Facultad de Medicina de la Universidad de Whashington y en el Hospital de Barnes; permaneciendo en esta posición clínico-docente hasta 1974. Es durante esta estancia cuando describe un proceso conocido como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (1969), entidad que más adelante será denominada enfermedad de Rosai-Dorfman.

En 1974, con 34 años, Juan Rosai es propuesto como profesor y director de Anatomía Patológica de la Universidad de Minesota. En 1985 se traslada a la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale en New Haven (Connecticut), y entre 1991 y 1999 acepta el puesto de Profesor y Jefe de Patología en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en la ciudad de Nueva York.

Pese a su proyección y reputación internacional Juan Rosai mantuvo lazos con su país natal siendo profesor visitante en la Universidad de Florencia y de Bolonia (1982-1983). Finalmente, se traslada de manera definitiva en el año 2000 como presidente del Departamento de Anatomía Patológica del *Istituto Nazionale dei Tumori* (Instituto Nacional

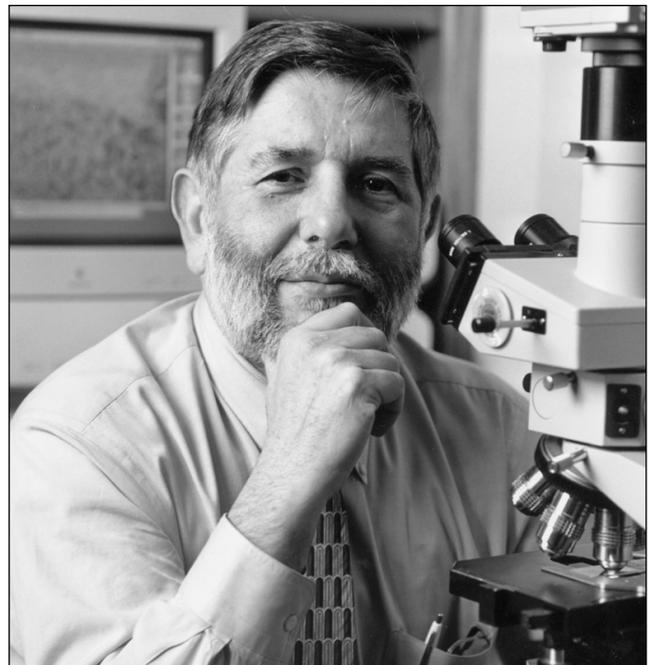


Figura 1. Juan Rosai, frente al microscopio.  
Tomada de la *Pancreatobiliary Pathology Society*.

del Cáncer) en Milán, Italia. En 2005, se crea el Centro de Consultas de Patología Oncológica, centrado en la patología quirúrgica fundamentalmente de tipo oncológico y ubicado en la misma ciudad. Allí, Rosai continúa su labor docente y como consultor experto. (2-3)

Juan Rosai describió por primera vez entidades como la histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman, ya comentada), el tumor carcinoide tímico, el tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas y el tumor de células foliculares dendríticas. Entre sus áreas de interés destaca el mediastino: tiroides y timo (4), así como las partes blandas de la hematopatología y la dermatopatología. No obstante, ninguna subespecialidad escapaba de su interés. (2,5)

Rosai y sus colaboradores implantaron la inmunohistoquímica y los estudios moleculares, incorporándolo no sólo en sus publicaciones, sino en sus diagnósticos diferenciales de manera muy precoz.

El profesor Rosai ha destacado en amplias parcelas de la anatomía patológica: ha publicado centenares de artículos científicos y libros, impartiendo seminarios, cursos y docencia en todos los continentes. Pero su mayor aportación, sin menospreciar ninguna de ellas, es el libro de texto *"Rosai and Ackerman's Surgical Pathology"*. Este texto, traducido a varios idiomas, se ha convertido en el manual de referencia para todo especialista en Anatomía Patológica: una herramienta de aprendizaje irremplazable durante la etapa formativa como médico interno residente y un instrumento de consulta imprescindible incluso para profesiones expertas. Su contenido no solo permite a los profesionales un conocimiento amplio y completo sobre la Anatomía Patológica, sino que además influye de manera fundamental en el diagnóstico clínico y las decisiones terapéuticas de enfermedades complejas y graves. (2,3)

De manera general, la figura del médico anatomopatólogo es muy poco conocida, muchas veces incluso para los distintas especialidades médicas, especialmente cuando están alejadas de la patología quirúrgica, sin embargo la multidisciplinariedad de esta especialidad se veía reflejada de manera integral en el Profesor Rosai, no sólo en diagnósticos brillantes sino en su capacidad de generar entusiasmo, capacidad para investigar y ofrecer a sus discípulos la manera más socrática de la transmisión del saber: generar duda dentro del pragmatismo. (2,6)

En la dimensión del trabajo diario, en palabras de sus colaboradores y discípulos, considero oportuno traer aquí las palabras del ex Presidente de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), el Prof. Dr. Aurelio Ariza: *"observar a Juan Rosai en plena acción en su despacho, en el momento de dar cada día respuesta a las decenas de consultas recibidas desde todo el mundo. Tras ser informado por el fellow del motivo de la consulta, mientras examinaba las preparaciones en el microscopio iba elaborando su diagnóstico diferencial y haciendo comentarios sobre las entidades a considerar. Con frecuencia, al llegar a este punto, se levantaba y se dirigía a las estanterías que cubrían las paredes, atiborradas de múltiples revistas de la especialidad dispuestas en volúmenes encuadrados."*

*De forma precisa seleccionaba un volumen, lo abría por una cierta página y mostraba a los presentes (residentes y visitantes) el artículo semanal sobre la entidad en cuestión. Mientras el volumen corría de mano en mano, él ya había localizado en sus archivos de diapositivas una imagen macroscópica de un caso similar, que el fellow proyectaba sobre una pantalla y él comentaba brevemente. Sin que el fellow hubiese tenido tiempo aún de extraer la diapositiva y apagar el proyector, ya estaba preguntando por el siguiente caso y así hasta verlos todos. Luego, sin más ayuda que su propia memoria, dictaba las cartas de respuesta a cada una de las consultas. Todo ello en medio de frases en inglés, castellano o italiano dirigidas a los visitantes del día y conversaciones telefónicas en cualquiera de esas lenguas con cualquier punto del planeta".* (2)

Uno de los rasgos que más define al *maestro* es la transmisión del conocimiento a sus discípulos, para que sean capaces de avanzar aun más en el camino. Juan Rosai ha plantado la semilla de la patología en cientos de patólogos que se han formado y ampliado sus conocimientos bajo la tutela de su magisterio, muchos de ellos españoles que luego han ocupado posiciones relevantes en la Universidad Española. Ese elenco, tributario y deudor de sus aportaciones, ha de servir como relevo necesario a las nuevas generaciones de patólogos, y entregar el testigo potenciando la investigación dirigida por patólogos, la carrera académica en sus distintas posiciones y por supuesto generar en la sociedad española la

divulgación necesaria para dar la importancia al diagnóstico histopatológico y sus implicaciones en el tratamiento de las distintas enfermedades oncológicas o no.

Juan Rosai tuvo una constante relación con España. Fue investido Doctor Honoris Causa en 1999 por la Universidad de Santiago de Compostela, a propuesta del Profesor Forteza, y asiduo del Camino de Santiago, actividad que alternaba con ponencias sobre patología entre los años 2004 y 2010. Acogió en su seno investigador y docente a cuantos españoles quisieron para ampliar sus conocimientos. (6)

En definitiva, la figura de Rosai, no será más que la de un referente que durará varios lustros entre los que lo estudiamos primero por obligación, segundo por revisión y en último lugar por placer. Alguien a quien acudir en los momentos de ayuda diagnóstica y además una referencia para una especialidad transversal entre naciones. Juan Rosai dejó multitud de escritos, pero sobre todo discípulos que continuaron con su entusiasmo, su dedicación y su magisterio, siendo una figura a la que seguir y un reclamo para una sociedad tan falta de referentes intelectuales sólidos. Los patólogos ante los nuevos avances de la biología molecular y su implicación en diagnóstico tienen una oportunidad histórica, que en palabras de Rosai: *no podemos permitirnos perder.* (7)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nota de prensa Yale School of Medicine, 14 de julio de 2020. Disponible en: <https://medicine.yale.edu/news-article/26008/>
2. Ariza A. Juan Rosai (1940-2020). Rev Esp Patol. 2020. Artículo en prensa. DOI: 10.1016/j.patol.2020.07.001
3. Damjanov I. In Memoriam: Juan Rosai. The Pathologist. 2020. Disponible en: <https://thepathologist.com/outside-the-lab/in-memoriam-juan-rosai>
4. Suster S, Rosai J. Histology of the normal thymus. Am J Surg Pathol. 1990. 14(3):284-303.
5. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathologic entity. Arch Pathol. 1969;87:63-70.
6. Nota de Prensa de El Correo Gallego, del 11 de julio de 2020. Disponible en: <https://www.elcorreogallego.es/santiago/pesar-por-el-fallecimiento-del-patologo-juan-rosai-FE3879421>
7. Rosai J. Pathology: a historical opportunity. Am J Pathol. 1997 151(1):3-6.

## Papel de la Dieta Mediterránea en la enfermedad diverticular

### Role of the Mediterranean Diet in diverticular disease

Calero-López, L.

Dietista-Nutricionista (Nº Colegiado: AND - 00211). Hospital Inmaculada Grupo HLA.

La Dieta Mediterránea se encuentra en constante estudio desde que en 1953, cuando el Dr. Roscoe P. Kandle se traslada hasta Creta, considerada en aquel entonces zona en vías de desarrollo, para observar el estilo de vida y de alimentación de sus habitantes (1,2).

En todas estas décadas los beneficios de la dieta mediterránea han quedado sólidamente evidenciados, en primer lugar por el descenso de mortalidad global, en mayor medida por la relacionada con cardiopatía isquémica (3,4). Los artículos de investigación sobre la dieta mediterránea han ido en aumento en un intento de comprender y describir la relación existente entre este patrón alimentario y la prevención principal de la enfermedad cardiovascular, pero también de síndrome metabólico, diabetes, procesos oncológicos y en menor frecuencia patologías neurodegenerativas (4).

Con todo, los estudios relacionados con la enfermedad gastrointestinal en general son notablemente inferiores en número comparados con que ponen foco sobre la patología cardiovascular (42.600 frente a 124.000 obtenidos de una búsqueda en Google Scholar). Y a pesar de que la dieta mediterránea es elevada en fibra, hecho que se asocia con una buena salud digestiva, especialmente importante en ancianos por la disminución del peristaltismo, deterioro del tono muscular y tendencia al estreñimiento (5).

En el último informe redactado por la Unidad Europea de Gastroenterología, sobre la carga de las enfermedades gastrointestinales y la gestión de los servicios de gastroenterología de 28 países de la Unión Europea, se llega a dos conclusiones bastante interesantes; por un lado, se ha producido un incremento en la incidencia de la mayoría de los trastornos gastrointestinales, incluyendo la enfermedad diverticular, con el consecuente impacto sobre la provisión de la atención médica en el futuro. El otro aspecto es que la incidencia y prevalencia de dichas afecciones gastrointestinales son considerablemente más elevadas en personas mayores (6).

En occidente, la mitad de la población de más de 60 años se ve afectada por enfermedad diverticular (7). Basándonos en este dato y considerando que, a principios de año, en España las personas mayores de 60 años representan el 25,75% (8), se podría afirmar que aproximadamente el 13% de los españoles se verían afectados por diverticulosis.

Si a esto añadimos que del 10 al 25% de los pacientes con diverticulosis desarrollará diverticulitis aguda con complicaciones asociadas, y el incremento de la tasa de hospitalización relacionada con la enfermedad diverticular (9,10), tiene bastante sentido buscar alguna aplicación práctica de la DM con la intención de prevenir o retrasar la aparición de la diverticulitis.

Los principales factores dietéticos y de estilo de vida asociados a esta patología son dietas bajas en fibra, ausencia de actividad física, además de un elevado consumo de carnes rojas y la obesidad. En este sentido, tanto el enfoque terapéutico como también el de prevención de la progresión de la enfermedad diverticular están orientados hacia el mantenimiento de una dieta elevada en fibra y la realización de ejercicio físico con regularidad (7,9).

Por supuesto, como profesionales sanitarios deberíamos tener presente los costes, directos e indirectos, que supone la enfermedad diverticular a los servicios de salud. Se trata, de hecho, de uno de los trastornos gastrointestinales más comunes. Pero además tenemos que subrayar cómo se ve deteriorada la calidad de vida de los pacientes (9,11). La cuestión es cómo dar apoyo y asesoramiento dietético y nutricional a los pacientes de edad avanzada, de forma eficaz usando la dieta mediterránea como recurso didáctico en el ámbito hospitalario. En primer lugar, se adaptará el menú para que sea adecuado y aceptado por el paciente mientras que permanezca ingresado. Previamente a la personalización de la dieta, se realizará al paciente la entrevista dietética, sondeando cuáles son los hábitos y síntomas gastrointestinales independientemente de la patología que haya motivado el ingreso hospitalario; se pasará además un cuestionario de evaluación nutricional, por ejemplo, el *Mini Nutritional Assessment* (MNA), en el que además de conocer el estado nutricional se recopilará información sobre la frecuencia de consumo de alimentos (12). Esta prueba se repetirá previamente al alta, con el fin de evidenciar cambios de alimentación y relacionarlos con la mejoría del paciente y un mayor bienestar digestivo.

Si se detecta que el paciente presenta estreñimiento de forma habitual o si está diagnosticado de enfermedad diverticular se podrá perfectamente pautar una dieta basal con ligeras modificaciones, pero sin apenas alterar el perfil nutricional de la misma.

Nos apoyaremos en la dieta pautada, para explicar las características básicas de la alimentación recomendada que el paciente haya de seguir tras el alta. En esta fase de educación nutricional, da resultados positivos usar las tarjetas de las comidas servidas paciente durante su estancia hospitalaria, de modo que el paciente puede relacionar la teoría con la práctica y con su estado de salud actual. Así mismo, con la información obtenida del MNA se hará hincapié en los grupos de alimentos que consume con poca o demasiada frecuencia. Hagamos una aclaración: este modo de abordar un caso será posible siempre y cuando el paciente haya evolucionado favorablemente y cuando su experiencia con la comida haya sido satisfactoria.

Atendiendo a las recomendaciones dietéticas en la diverticulosis, es posible afirmar que las características de la dieta mediterránea y el menú basal (asignado a un paciente con enfermedad diverticular sin complicaciones) son similares en cuanto a raciones diarias y semanales por grupos de alimentos.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se exponen las frecuencias de consumo de alimentos en la dieta mediterránea y en un menú basal tipo, así como la composición de cada toma.

Las indicaciones dietéticas en la enfermedad diverticular están centradas en una elevada ingesta de fibra, al menos 30 g de fibra al día procedente de fruta fresca o desecada, verduras y hortalizas, cereales, legumbres y frutos secos. Es importante recalcar que el paciente debe incorporar estos alimentos en su dieta diaria de forma paulatina hasta cumplir con las recomendaciones indicadas (16,17). Tradicionalmente se eliminaban de la dieta las semillas, frutas con pepitas y frutos secos, sin embargo no se ha podido probar la relación entre el consumo de estos alimentos con la aparición de síntomas propios de la diverticulitis.

El estudio de la ingesta de fibra y diverticulosis es una labor complicada debido al tiempo en el que se desarrolla la enfermedad y a su carácter asintomático (18). No obstante, es importante continuar con la investigación del efecto profiláctico y terapéutico de la dieta mediterránea sobre la enfermedad diverticular, así como en otros procesos gastrointestinales. Hoy por hoy, lo más adecuado sigue siendo individualizar el tratamiento dietético-nutricional y dar prioridad a la educación nutricional del paciente en base a las últimas evidencias descritas.

| <b>CARACTERÍSTICAS DIETÉTICAS</b>  |   |
|--|---|
| <b>Dieta Mediterránea (13)</b>   | <b>Menú basal hospitalario (14,15)</b>  |
| <p><b>Diariamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las 3 comidas principales estarán presentes cereales (integrales preferentemente), verduras y hortalizas (al menos 1 ración diaria será en crudo) y frutas.</li> <li>Productos lácteos</li> <li>Aceite de oliva: Principal fuente de grasa</li> <li>Especias</li> </ul> <p><b>Semanalmente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pescado: <math>\geq 2</math> raciones</li> <li>Carne blanca: 2 raciones</li> <li>Carne roja: <math>&lt; 1</math> ración</li> <li>Huevos: 2-4 raciones</li> <li>Legumbres y patata: <math>\geq 2</math> raciones</li> </ul> <p><b>Ocasionalmente:</b></p> <p>Dulces y alimentos ricos en grasa</p> | <p><b>Diariamente:</b></p> <p>2-3 Raciones de leche o derivados.</p> <p>2 Raciones de carne o equivalentes (pescado o huevo)</p> <p>4-6 Raciones de farináceas (pan, cereales, legumbres y tubérculos).</p> <p>2-4 Raciones de verduras y hortalizas.</p> <p>2-3 Raciones de frutas.</p> <p>60 g de aceite.</p> <p><b>Composición de cada toma</b></p> <p><b>Desayunos/Meriendas:</b></p> <p>Lácteo, cereal, grasa y fruta</p> <p><b>Comida y cena (menor densidad energética que la comida)</b></p> <p>1º plato: Rico en hidratos de carbono (legumbre, cereal o patata+hortalizas)</p> <p>2º plato: Rico en proteínas (carne, pescado o huevo+hortalizas crudas o cocinadas como guarnición)</p> <p>Pan y Postre: Fruta, lácteos o postre tradicional (esporádicamente)</p> |

Tabla 1. Características dietéticas de la dieta mediterránea y de menú basal hospitalario tipo

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kandle RP. Crete, A Case Study of an Underdeveloped Area. *Am J Public Health Nations Health*. 1953;43(7):928-9.
2. Kandle RP, Health Official. Artículo periodístico publicado por The New York Times [Internet]. 26 de noviembre de 1974 [citado 17 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.nytimes.com/1974/11/26/archives/roscoe-p-kandle-health-official-ex-jersey-commissioner-is-dead-held.html>
3. Gil Á, Martín G. Tratado de nutrición. 2ª. Vol. Tomo III. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
4. Dussaillant C, Echeverría G, Urquiaga I, Velasco N, Rigotti A. Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Rev Médica Chile*. 2016;144(8):1044-52.
5. Ortega RM, Requejo AM, López AM. Nutriguía: manual de nutrición clínica. Buenos Aires, Madrid: Panamericana; 2017.
6. Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, Thorne K, Morrison-Rees S, et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(6):539-43.
7. Ferrara F, Bollo J, Vanni LV, Targarona EM. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon derecho: revisión de conjunto. *Cir Esp*. 2016;94(10):553-9.
8. INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. INE. [citado 18 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/index.htm>
9. Lanás A, Abad-Baroja D, Lanás-Gimeno A. Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? *Ther Adv Gastroenterol*. 2018;11: 1-21
10. Brochmann ND, Schultz JK, Jakobsen GS, Øresland T. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a single-centre cohort study. *Colorectal Dis*. 2016;18(11):1101-7.
11. Pemberton JH. Colonic diverticulosis and diverticular disease: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis. Friedman LS, Grover S, editores. UpToDate [Internet]. 2019; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/colonic-diverticulosis-and-diverticular-disease-epidemiology-risk-factors-and-pathogenesis/print?csi=b830cefd-3e3e-40f1-a603-75b770320f22&source=contentShare>
12. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of the Geriatric Evaluation. *Nutr Rev*. 2009;54(1):S59-65.
13. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274-84.
14. Martínez Hernández JA, Cuervo Zapatel M, Bustos Pueche A. Alimentación hospitalaria. Madrid: Díaz de Santos; 2004.
15. Martínez Valls JF, Mesejo Arizmendi A, Martínez Costa C. Manual básico de nutrición clínica y dietética. Hospital Clínico Universitario de Valencia. 2012.
16. Recomendaciones generales para el paciente redactadas por el *National Health Service* del Reino Unido. Diverticular disease and diverticulitis [Internet]. nhs.uk. 2017 [citado 27 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/diverticular-disease-and-diverticulitis/>
17. Wald A. Patient education: Diverticular disease (Beyond the Basics). Seres D, Grover S, editores. UpToDate [Internet]. [citado 27 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/high-fiber-diet-beyond-the-basics?csi=a063f2bb-9fc0-4df0-8e77-592dbe28229f&source=contentShare>
18. Tursi A. Diverticulosis today: unfashionable and still under-researched. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016;9(2):213-28.

## La Medicina Interna ante las crisis sanitarias (II Parte)

### Internal Medicine in the face of health crises (Part II)

Bianchi-Llave, J. L.<sup>1</sup>; Martín-Escalante, M. D.<sup>2</sup>; Calderón-Sandubete, E. J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vicepresidente 1º de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna

<sup>2</sup> Presidenta de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna

<sup>3</sup> Presidente de la Fundación Andaluza de Medicina Interna

Entre años universitarios, de residencia y como facultativos especialistas en Medicina Interna llevamos, el que más, perteneciendo al mundo de la Medicina Interna 40 años. Durante este tiempo hemos tenido la oportunidad de asistir en primera línea a las principales crisis sanitarias que ha padecido este país en la segunda mitad del siglo XX, ya sea el Síndrome del Aceite Tóxico (SAT) en el año 1981, la epidemia de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el brote del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) en 2003 y actualmente a la pandemia de Enfermedad por coronavirus (COVID-19).

El denominador común de todos estos acontecimientos es que se ha tenido que hacer frente a padecimientos hasta ese momento desconocidos, con una importante morbimortalidad, en la que se iba describiendo la historia natural de la enfermedad día a día, y cómo desde la Medicina Interna con una visión integral e integradora y con la polivalencia de sus profesionales se fue adquiriendo las nuevas competencias necesarias para poder hacer frente a la enfermedad y salvar vidas.

La participación de la Medicina Interna andaluza en la actual pandemia que estamos viviendo es incuestionable. Según datos referidos por los servicios de Medicina Interna andaluces, los internistas han participado en la atención hospitalaria del 86,4 % de éstos pacientes (un 19,2% por internistas con especial dedicación a la atención de enfermedades infecciosas). Coincidente con el 80% publicado a nivel nacional.

Un hecho a destacar por la importancia en la gestión de la pandemia que probablemente haya evitado la quiebra del sistema sanitario es la medicalización de las residencias socio-sanitarias que se ha realizado en el 42% de los hospitales que participaron en la encuesta realizada desde SA-DEMI, dedicando un total de 28 profesionales internistas a tal fin, y que establece las bases para el desarrollo de una modalidad asistencial muy eficiente en un futuro próximo, que será muy útil para la atención de la otra pandemia que actualmente se desarrolla en nuestra Sociedad en el siglo XXI como es la pluripatología, cronicidad y fragilidad.

Aparte de la producción asistencial, los internistas han contribuido a la generación de conocimiento mediante el liderazgo o la participación en estudios, registros y ensayos en relación con la COVID 19. Así el 76,5% de los hospitales

que responden han participado en alguno de estos estudios. En 8 de ellos participaron en un solo estudio y el resto contribuyó con una media de 3,8 estudios por hospital.

Por otra parte, distintos servicios de Medicina Interna han tenido iniciativas formativas *online*, con miles de participantes.

A estos datos debemos añadir la labor que se desarrolla desde nuestra especialidad en los últimos años, reflejo de la pandemia antes referida de cronicidad y pluripatología. Según datos extraídos de la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en Andalucía los internistas somos responsables del 20% de las altas hospitalarias, habiéndose incrementado en los últimos años en un 22% los ingresos que recibe. En cuanto a la patología atendida más prevalente, el 76% de los casos de insuficiencia cardíaca hospitalizados en Andalucía son atendidos por internistas (GRD 154), el 55,02% de Neumonías y EPOC (GRD 139 y 140), el 50% de ictus (GRD 45 y 47) y el 67,6% de septicemias e infecciones diseminadas (GRD 720).

Todo lo descrito confirma la polivalencia y visión global de una especialidad que permite un enfoque adecuado ante nuevas necesidades de nuestros pacientes, con una gran capacidad de adaptación a nuevos desafíos, capaz de en un corto espacio de tiempo adaptar sus servicios asistenciales a las necesidades funcionales de nuestras instituciones y de nuestra Sociedad.

Desde nuestra sociedad, consideramos que sería fundamental que la oferta profesional se comenzara a realizar basada en una atención multidisciplinar, en la polivalencia de los profesionales y en la adquisición de nuevas competencias. Creemos que los internistas generalistas debemos:

Participar en el comité de Expertos que asesora al Gobierno Andaluz en la pandemia COVID-19 por la experiencia adquirida unida a la formación previa. Se trata de una enfermedad en que la respuesta hiperinmune asociada, junto con trombosis venosas y arteriales y la afectación de otros órganos (corazón, sistema nervioso, riñón) condicionan el manejo y la mortalidad de los pacientes y hacen del internista el especialista experto idóneo para su atención. Además, la edad avanzada y comorbilidades asociadas en la mayoría de los afectos, apoyan este punto.

Seguir liderando los equipos de atención a casos COVID-19 tanto en hospitalización como en la medicalización de las residencias sociosanitarias.

Proponer la creación de Unidades multidisciplinarias para el seguimiento, plan terapéutico y de cuidados individualizados en pacientes complejos que precisen rehabilitación y seguimiento hospitalario.

Retomar la atención a los pacientes crónicos y/o pluri-patológicos, insistiendo en la continuidad asistencial con la Atención Primaria. Es prioritaria esta estrategia para atender la otra pandemia del siglo XXI.

Redefinir circuitos asistenciales para incluir herramientas de telemedicina en la relación entre profesionales y con los pacientes que redunden en una agilización de la atención.

---

**ACTUALIDAD**

**M É D I C A**

[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

---

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

### NORMAS GENERALES

*ACTUALIDAD MÉDICA* es una revista centenaria ([www.actuallidadmedica.es](http://www.actuallidadmedica.es)) de ámbito científico nacional e internacional que publica artículos de investigación clínica o básica, artículos de docencia y de opinión, cartas al editor, editoriales y comentarios en relación con las enfermedades y patologías que afectan al ser humano fundamentalmente en el ámbito de la medicina interna y otras especialidades médico-quirúrgicas.

Es la revista oficial de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. Tiene una versión impresa (español) y otra versión *on line* (español o inglés).

### RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

*ACTUALIDAD MÉDICA* considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el *Committee on Publication Ethics (COPE)* y el *International Committee of Medical Journal Editors* para mayor información a este respecto.

La revista *ACTUALIDAD MÉDICA* no acepta material previamente publicado. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

### INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberá ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles. El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacio-

nal, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

### AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto.

En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

### REVISIÓN CIEGA POR PARES

*ACTUALIDAD MÉDICA* publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de revisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por revisores ciegos que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

### LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA*. En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. *ACTUALIDAD MÉDICA* se adhiere a las directrices del *International Committee of Medical Journal Editors*, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser relleno, firmado por todos los autores y remitido al editor *ACTUALIDAD MÉDICA*. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de *ACTUALIDAD MÉDICA*, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

## ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección [www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es) en el enlace de **Envío de Manuscritos**, debiéndose previamente registrar en dicha página y siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

El envío de manuscritos a la revista a través de la plataforma disponible no conlleva ningún tipo de cargo de envío. La eventual aceptación de un manuscrito no conlleva ningún cargo por parte del autor para justificar la edición del mismo.

## NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados. En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en <http://www.consort-statement.org>, o en otros similares disponibles en la web.

La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, **Discusión** y Conclusiones. Además deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>) y de

términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el *Diccionario de Términos Médicos* editado por la Real Academia Nacional de Medicina. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

### ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria.

La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberán dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y subapartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

### CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas. El número máximo de referencias bibliográficas será de 10.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ACTUALIDAD MÉDICA. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

## CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

## CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado anteriormente. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo *Times New Roman*, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida.

Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

### · Página inicial o Página de Título

-Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo

- Nombre y Apellidos de los autores

- Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores

- Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la Correspondencia

- Título breve: Sin superar los 50 caracteres

- Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede

### · Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio).

A continuación se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

### · Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en Inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas pero en Inglés.

### · Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados

-Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos

- Agradecimientos

- Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

· Artículo: Deberán incluirse todos, a menos que haya más de

6, en cuyo caso se pondrán los tres primeros y et al. Ej: Nisingard R, Bascones A. *Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal. Avodontotoestomatol. 1987; 3: 119-33*

· Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. *Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect. 1994; 102 Supl 1: 275-82.*

· Suplemento de un número: Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. *Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann ClinBiochem. 1995; 32 (Pt 3): 303-6.*

· Artículo en prensa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el doi del artículo. Ej: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. *What is the value of boneremodeling markers in patients with calcium stones? Urol Res. doi: 10.1007/s00240-012-0511-1*

· Libros: Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology. Saunders: Philadelphia; 1984*

· Capítulo de libros: Takey H, Carranza FA Jr. *Treatment of furcation involvement and combined periodontal endodontic therapy. En Carranza FA Jr. Glickman's clinical periodontology. Saunders: Philadelphia; 1984.*

· Editores o compiladores como autores: Norman JJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.*

· Documento de Internet: Donaldson L, May, R. *Health implications of genetically modified foods [citado 1 de enero. 2013]. www.doh.gov.uk/gmfood.htm*

-Tablas

Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

-Figuras

Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

## **DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL**

### **COPYRIGHT**

La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a *ACTUALIDAD MÉDICA* es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a *ACTUALIDAD MÉDICA* a usar el trabajo si fuera necesario.

· Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA*, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA* sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

### **PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN**

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, *ACTUALIDAD MÉDICA* informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados. Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores. El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor. El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista.

En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de no publicar el artículo.

## **AGRADECIMIENTOS**

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma reconociendo su contribución a ACTUALIDAD MÉDICA (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

## **POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD**

La revista ACTUALIDAD MÉDICA se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno.

ACTUALIDAD MÉDICA, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

El Comité Editorial.

4 de junio de 2018.

---

**ACTUALIDAD  
M É D I C A**  
[www.actualidadmedica.es](http://www.actualidadmedica.es)

---

---

# ACTUALIDAD MÉDICA

www.actualidadmedica.es

---



**Real Academia de Medicina  
y Cirugía de Andalucía Oriental**



**Real Academia de Medicina  
de Sevilla**



**Real Academia de Medicina  
de Cádiz**

*Publicación coordinada por:*

