

Fundada en 1911

ACTUALIDAD MÉDICA

www.actualidadmedica.es

SÍNDROME COVID-19 PROLONGADO: UN NUEVO RETO PARA LA MEDICINA INTERNA

CON CIENCIA, VENCEREMOS

ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE PRESENTAN LOS PACIENTES SOMETIDOS A UN PROGRAMA DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

CARACTERIZACIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD GRAVE EN LA UCI. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 2 AÑOS

COMPLICACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA EN UN DEPARTAMENTO DE URGENCIAS

REPERCUSIÓN DE LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL ASISTENCIAL

THE EXPERIENCE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH EATING DISORDER FOR 10 YEARS

EVALUACIÓN DEL PLAN DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN UN ÁREA RURAL REMOTA DE BOLIVIA

LOS REALES COLEGIOS DE CIRUGÍA DE BARCELONA Y MADRID EN EL SIGLO XVIII

EVALUACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS ADIPOSAS EN ANDAMIOS DE FIBRINA Y QUITOSAN: REVISIÓN SISTEMÁTICA

TUMOR ESTROMAL ESCLEROSANTE DE OVARIO. RETO EN EL DIAGNÓSTICO

DISECCIÓN AÓRTICA. EL RETO DIAGNÓSTICO EN LA ATENCIÓN SANITARIA EXTRAHOSPITALARIA

MELANOMA CONJUNTIVAL DE EVOLUCIÓN RÁPIDA

ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF

MUCORMICOSIS DE OIDO. MANIFESTACIÓN INICIAL DE DIABETES MELLITUS

SOBRE LA LEGISLACIÓN EN TERAPIA CELULAR. A PROPOSITO DE UN CASO CLÍNICO

DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE DETECCIÓN PARA SARS-COV-2 BASADOS EN LA TECNOLOGÍA CRISPR

CONSECUENCIAS DEL COVID-19: UN FUTURO NUEVO PARADIGMA EN LA DOCENCIA UNIVERSITARIA

LUIS FEDERICO LEOIR, EN EL 50 ANIVERSARIO DE LA CONCESIÓN DEL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA

EL PAPEL DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

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
Atención al lector:
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**

Actualidad Médica incluida en Latindex , Índices CSIC y Google Scholar

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de los términos médicos, Actualidad Médica recomienda consultar el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina

Revista editada por:



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

Editores

Miguel Ángel Martín Piedra

Facultad de Medicina de Granada. España

Dr. Emilio García de la Torre

Presidente del Consejo Andaluz del Colegios 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 CIENTÍFICO Y ASESOR

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

Jorge Alvar Ezquerro. 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 Clínic. Barcelona. España

Francisco Gómez Rodríguez. Universidad de Cádiz. H. U. 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 H. U. de Puerto Real. España. 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. H.U. 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

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 Mieleles 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

COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Javier Aróstegui Plaza · M. Nieves Gallardo Collado · Montse López Ferres

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones

ÍNDICE

CON CIENCIA, VENCEREMOS WE WILL WIN WITH SCIENCE Láinez Ramos-Bossini, Antonio Jesús; Gálvez López, Regina	151
ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE PRESENTAN LOS PACIENTES SOMETIDOS A UN PROGRAMA DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA ANALYSIS OF THE COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING AN INVASIVE MECHANICAL VENTILATION PROGRAM Gómez de Oña, Julia; De la Hoz García, Celia; Utrilla Cid, Nuria; Cárdenas Cruz, Antonio	153
CARACTERIZACIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD GRAVE EN LA UCI. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 2 AÑOS CHARACTERIZATION OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE ICU. A 2-YEAR RETROSPECTIVE STUDY Serrano Ferrer, Clara; Higuera Lucas, Juan; Ruiz García, Ángela; Trascasa Muñoz, María; Llorente Ruiz, Beatriz; López Ramos, Esther et al	160
COMPLICACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA EN UN DEPARTAMENTO DE URGENCIAS PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MECHANIC VENTILATION IN AN EMERGENCY DEPARTMENT Azura-Jiménez, Humberto; Anlehu-Tello, Alejandra	167
REPERCUSIÓN DE LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL ASISTENCIAL IMPACT OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN A SECOND LEVEL HOSPITAL Merino-Coy, Gabriela; Gómez-Hervás, Javier; Merino-Gálvez, Esteban	174
THE EXPERIENCE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH EATING DISORDER FOR 10 YEARS LA EXPERIENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DESÓRDENES ALIMENTICIOS DURANTE 10 AÑOS Ramírez-Sánchez, Fátima; Jaimez-Pérez, Sonia; Gil-Campos, Mercedes*; Flores-Rojas, Katherine	182
EVALUACIÓN DEL PLAN DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN UN ÁREA RURAL REMOTA DE BOLIVIA EVALUATION OF CERVICAL CANCER PREVENTION PLAN IN A REMOTE RURAL AREA IN BOLIVIA Peral-Dorado, Fátima; Guzmán-Herrador, Bernardo Rafael; Ruiz-Montero, Rafael; Fernández-Martínez, Nicolás Francisco; Padilla-Escalante, Juan; Salcedo-Leal, Inmaculada	190
LOS REALES COLEGIOS DE CIRUGÍA DE BARCELONA Y MADRID EN EL SIGLO XVIII ROYAL COLLEGES OF SURGERY OF BARCELONA AND MADRID IN THE 18TH CENTURY Redruello-Guerrero, Pablo	202
EVALUACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS ADIPOSAS EN ANDAMIOS DE FIBRINA Y QUITOSAN: REVISIÓN SISTEMÁTICA EVALUATION OF THE PROLIFERATION OF ADIPOSE CELLS IN FIBRIN AND CHITOSAN SCAFFOLDS: A SYSTEMATIC REVIEW Alfonso Rodríguez, Camilo Andrés; González Colmenares, Gretel; Dávila, Adriana; Marín, Claudia; Villamarín, Sandra; Garzón, Hernán Santiago; Alaminos, Miguel	209
TUMOR ESTROMAL ESCLEROSANTE DE OVARIO. RETO EN EL DIAGNÓSTICO SCLEROSANT OVARY STROMAL TUMOR. DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CHALLENGE Caro Cuenca, Teresa; Sanz Zorrilla, Alicia; Leiva-Cepas, Fernando; Medina Pérez, Manuel	222

DISECCIÓN AÓRTICA. EL RETO DIAGNÓSTICO EN LA ATENCIÓN SANITARIA EXTRAHOSPITALARIA	226
AORTIC DISSECTION. THE DIAGNOSTIC CHALLENGE IN OUT-OF-HOSPITAL HEALTH CARE	
Madeira Martins, João Miguel; Waitotó Aguirre, Lizdeiny; Rodríguez Jiménez, Elisa; Gálvez Torres, Francisco José; Leiva-Cepas, Fernando	
MELANOMA CONJUNTIVAL DE EVOLUCIÓN RÁPIDA	230
RAPIDLY PROGRESSIVE CONJUNCTIVAL MELANOMA	
González-Andrades, Miguel; Ríos-Pelegrina, Rosa; González Gallardo, M. Carmen; Padilla Torres, Jose; McAlinden, Colm	
ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF	233
BICKERSTAFF ENCEPHALITIS	
Díaz García, Juan Daniel; Venzor Castellanos, Juan Pablo; Flores Silva, Fernando Daniel	
MUCORMICOSIS DE OIDO. MANIFESTACIÓN INICIAL DE DIABETES MELLITUS	237
EAR MUCORMYCOSIS. INITIAL MANIFESTATION OF DIABETES MELLITUS	
Uceda Carrascosa, Leonor; Navarro Paule, María del Pilar; Sánchez Frías, Marina; Padilla Torres, José Francisco.	
SOBRE LA LEGISLACIÓN EN TERAPIA CELULAR. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO	240
REGARDING OF LEGISLATION ON CELLULAR THERAPY. A CASE REPORT	
Orozco Delclós, Lluís; Soler Rich, Robert; Rius Tarruella, Joan	
DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE DETECCIÓN PARA SARS-COV-2 BASADOS EN LA TECNOLOGÍA CRISPR	244
DEVELOPMENT OF NEW DETECTION METHODS FOR SARS-COV-2 BASED ON CRISPR TECHNOLOGY	
García-Colomer, Balma y López-Jover, Laura	
CONSECUENCIAS DEL COVID-19: UN FUTURO NUEVO PARADIGMA EN LA DOCENCIA UNIVERSITARIA	246
CONSEQUENCES OF COVID-19: A FUTURE NEW PARADIGM IN UNIVERSITY TEACHING	
Redruello-Guerrero, Pablo	
LUIS FEDERICO LELOIR, EN EL 50 ANIVERSARIO DE LA CONCESIÓN DEL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA	248
LUIS FEDERICO LELOIR, ON THE 50TH ANNIVERSARY OF THE AWARDING OF THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY	
Leiva-Cepas, Fernando; López-López, Isabel	
EL PAPEL DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES	251
THE ROLE OF MEDITERRANEAN DIET IN THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS	
Barranco Ochoa, Juan de Dios; de Damas Medina, María; Segarra Balao, A.	
SÍNDROME COVID-19 PROLONGADO: UN NUEVO RETO PARA LA MEDICINA INTERNA	253
PROLONGED COVID-19 SYNDROME: A NEW CHALLENGE FOR INTERNAL MEDICINE	
Martín-Garrido, I.; Medrano Ortega, F.J.; Bianchi-Llave, J. L.	

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

CON CIENCIA, VENCEREMOS

WE WILL WIN WITH SCIENCE

Láinez Ramos-Bossini, Antonio Jesús^{1,2}; Gálvez López, Regina³

¹ Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

² Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada, España.

³ Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Recibido: 25/10/2020 | Revisado: 02/11/2020 | Aceptado: 10/11/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.ed01

Actual Med. 2020; 105(811): 151-152

Editorial

Asistimos en estos meses de la pandemia COVID-19 a un repunte de casos que asfixia a nuestro ya exhausto personal sanitario, muy particularmente en nuestra ciudad. En este escenario de incertidumbre, se hace necesario reforzar los lazos entre la investigación y la realidad clínica, impulsando dinámicas traslacionales en sus distintas vertientes. Sin embargo, la complejidad que entrañan los nuevos paradigmas de generación del conocimiento exige conformar equipos multidisciplinarios para potenciar el avance científico. Todo ello se ve dificultado en este panorama inestable, con gran sobrecarga asistencial y restricciones de diversa magnitud y alcance.

Por suerte, en nuestro país y, más concretamente, en nuestra comunidad, contamos con equipos de investigación de primer nivel. Prueba de ello son muchos de los proyectos punteros que se realizan en nuestro entorno y que arrojan algunos rayos de esperanza. Encontramos, en efecto, resultados con gran capacidad de transferencia clínica o directamente emanados de ella, desde estudios epidemiológicos (1) hasta técnicas diagnósticas de alta sensibilidad y costes mínimos (2), pasando por potenciales terapias innovadores (3). Queremos destacar también el papel de las técnicas de inteligencia artificial (IA), que pueden resultar de enorme utilidad en distintos aspectos de la pandemia (epidemiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, etc.). Nos llena de orgullo comprobar la presencia de equipos multidisciplinarios que reúnen a especialistas clínicos y expertos de prestigio en esta disciplina en nuestro entorno (4,5). Merece la pena que los investigadores en ciencias de la salud, y muy especialmente los especialistas clínicos, conozcamos el potencial de estas técnicas en nuestra disciplina; del mismo modo, animamos a los expertos en IA a acercarse a nosotros en aras de potenciar el cono-

cimiento multidisciplinar y la traslación de resultados a la práctica clínica. Confiamos en que todos estos proyectos tengan un gran impacto en la salud de los pacientes.

Es justo mostrar nuestro agradecimiento a todas las instituciones comprometidas con el interés general de la población por la financiación y el soporte económico de muchos de estos proyectos de investigación, especialmente aquellos dirigidos a obtener resultados aplicables en la práctica clínica. Sin embargo, no debemos contentarnos con ello; los gestores deben velar por un mayor compromiso con la ciencia que el que se ha venido desarrollando tradicionalmente en nuestro país. Animamos encañonadamente a todas las instituciones implicadas a invertir en el avance de la ciencia y en el talento de nuestros investigadores.

Recientemente hemos conocido resultados esperanzadores en el escenario internacional sobre una vacuna potencialmente efectiva que podría comercializarse en pocos meses. Parece que el esfuerzo colectivo por profundizar en el conocimiento de la COVID-19 empieza a dar sus frutos y aumenta la confianza en que esta crisis sanitaria terminará pronto. Con ciencia (y paciencia), venceremos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivera-Izquierdo M, del Carmen Valero-Ubierna M, R-DelA-mo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. PLoS One. 2020; 15(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0235107

Correspondencia

Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Avda. Fuerzas Armadas, 2 · 18014 Granada, España.

E-mail: ajbossini@ugr.es

2. La UGR lidera un proyecto de detección rápida de inmunoglobulinas para el diagnóstico del SARS-COV-2 con un biosensor portátil de grafeno - Canal UGR [Internet] [consultado el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://canal.ugr.es/noticia/la-ugr-lidera-un-proyecto-de-deteccion-rapida-de-inmunoglobulinas-para-el-diagnostico-del-sars-cov-2-con-un-biosensor-portatil-de-grafeno/>
3. Las células madre mesenquimales activadas mediante radiación podrían servir para el tratamiento del shock séptico y la neumonía causada por el coronavirus - Canal UGR [Internet]. [consultado el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://canal.ugr.es/noticia/celulas-madre-mesenquimales-activadas-mediante-radiacion-tratamiento-shock-septico-neumonia-coronavirus/>
4. Inteligencia Artificial para el diagnóstico y pronóstico de COVID-19 - DiCITS [Internet]. 2020 [consultado el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://dicits.ugr.es/covid19/>
5. El Hospital San Cecilio y la UGR trabajan para desarrollar un modelo de inteligencia artificial capaz de determinar si un paciente tiene coronavirus leyendo su radiografía de tórax - Hospital Universitario Clínico San Cecilio [Internet] [consultado el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.husc.es/noticias/el-hospital-san-cecilio-y-la-ugr-trabajan-para-desarrollar-un-modelo-de-inteligencia-artificial-capaz-de-determinar-si-un-paciente-tiene-coronavirus-leyendo-su-radiografia-de-torax>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Láinez Ramos-Bossini A, Gálvez López R. Con ciencia, venceremos. Actual Med. 2020;811(105):151-152. DOI: 10.15568/am.2020.811.ed01

ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE PRESENTAN LOS PACIENTES SOMETIDOS A UN PROGRAMA DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

ANALYSIS OF THE COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING AN INVASIVE MECHANICAL VENTILATION PROGRAM

Gómez de Oña, Julia¹; De la Hoz García, Celia¹; Utrilla Cid, Nuria¹; Cárdenas Cruz, Antonio^{1,2}

¹Unidad de Cuidados Intensivos, Agencia Hospitalaria Pública Poniente, El Ejido, Almería, España.

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

Recibido: 01/07/2020 | Revisado: 08/07/2020 | Aceptado: 01/10/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.or01

Actual Med. 2020; 105(811): 153-159

Original

RESUMEN

Objetivo: Analizar las diferentes complicaciones que sufren los pacientes críticos y que están relacionadas directamente con el empleo de ventilación mecánica invasiva (VMI) así como la edad, sexo y factores de riesgo más frecuentemente presentes en este tipo de pacientes.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo longitudinal, que presenta como población de estudio a todos los pacientes sometidos a un programa de ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital de Poniente de Almería a lo largo del año 2019, independientemente de la causa que condicionó el empleo de este recurso terapéutico.

Resultados: El 76% de los pacientes eran del género masculino. La edad media fue de 55,12 años. Los factores de riesgo cardiovascular fueron los antecedentes más frecuentes con un 64,63%, seguidos de los hábitos tóxicos (31%) y de las enfermedades respiratorias e infecciosas. La media de duración de la VMI fue de 8,63 días. Las complicaciones más frecuentemente encontradas fueron el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y la hipoxemia refractaria.

Conclusión: El SDRA y la hipoxemia refractaria son las principales complicaciones que se asocian al empleo de VMI. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) fueron los antecedentes más frecuentes.

ABSTRACT

Objective: To analyze, from a qualitative and quantitative point of view, the different complications directly related to critically ill patients under invasive mechanical ventilation (IMV) as well as the main associated risk factors.

Material and methods: It is a descriptive longitudinal study, which has as study population all patients under IMV program in the Intensive Medicine Unit (UMI) of Poniente Hospital in Almería throughout 2019, regardless of the cause that conditioned the use of this therapeutic resource.

Results: 76% of patients were male. The mean age was 55.12 years. Cardiovascular risk factors were the most frequent (64.63%), followed by toxic habits (31%) and respiratory and infectious diseases (17.07% each) needing mechanical ventilation. The duration of the IMV was highly variable, its average was 8.63 days (51% less than 3 days). The most frequent complications found were adult respiratory distress syndrome (ARDS) and refractory hypoxemia (10.98% each).

Conclusion: patients under IMV in the ICU of Poniente Hospital do not have a higher complication rate than those reported by other published series. ARDS and refractory hypoxemia are the main complications associated with IMV. Cardiovascular risk factors (CVRF) were the most frequent antecedents. The differences found with other series can be explained by differences in the methodology used to carry out the different studies and in the epidemiological characteristics of the studied population.

Palabras Clave:

Ventilación mecánica;
Complicaciones;
Barotrauma;
Factores de riesgo;
Atelectrauma;
Lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica.

Keywords:

Mechanical ventilation;
Complications;
Barotrauma;
Risk factors;
Atelectrauma;
Lung injury associated with mechanical ventilation.

Correspondencia

Julia Gómez de Oña

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Poniente

Carretera de Almerimar, s/n · 04740 Almería, España.

E-mail: chuac1982@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica invasiva es un método terapéutico que permite modificar las presiones intrapulmonares con objeto de corregir la insuficiencia respiratoria. Aunque el concepto de respiración artificial aparece en el siglo XVI de mano de Andreas Vesalius, es en el siglo XX cuando se empieza a utilizar como medida terapéutica (1,2). Sin embargo, se ha demostrado que la inflamación pulmonar y sistémica que produce la aplicación de presión positiva en la vía aérea, el incremento de las presiones intratorácicas y su repercusión sobre la dinámica cardíaca, tienen efectos deletéreos que pueden producir múltiples complicaciones. Estas comprenden problemas mecánicos, en la propia vía aérea, pulmonares e incluso trastornos nutricionales y del sueño (3).

La lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI) es la lesión pulmonar aguda que se produce durante la ventilación mecánica. Es clínicamente indistinguible de las producidas por otras causas. Los mecanismos principales de la lesión pulmonar son: volutrauma (aplicación de volúmenes tidal altos en la vía aérea), barotrauma (aplicación de presiones elevadas en la vía aérea), atelectrauma y biotrauma (4). El barotrauma puede producir neumotórax, neumomediastino, neumoperitoneo y enfisema subcutáneo, y está asociado con una mayor mortalidad (5). Desde la aplicación de estrategias de ventilación protectora la incidencia de barotrauma ha disminuido (2). El barotrauma puede deberse tanto a la ruptura alveolar “espontánea” debido a la aplicación de un volumen tidal excesivo, a presión positiva al final de la espiración (PEEP) o presión meseta elevadas, intubación selectiva del bronquio principal derecho o por indebida aplicación de ventilación manual. El atelectrauma es el resultado del daño de la barrera alveolocapilar consecuencia de la distorsión alveolar ocasionada por las fuerzas de cizallamiento durante la expansión (inspiración) y el colapso (espiración) alveolar cíclicos ocasionados por la ventilación (5,6). Se asocia a áreas de colapso pulmonar como consecuencia de volúmenes pulmonares o niveles de PEEP bajos. Además, produce el desarrollo de derivaciones intrapulmonares, disminución de la compliance pulmonar y aumento de las resistencias vasculares pulmonares. El daño pulmonar producido por el aumento de la liberación de mediadores inflamatorios es conocido como biotrauma. Esta se traduce en el descenso de la compliance pulmonar, un aumento del espacio muerto y un intercambio gaseoso defectuoso. La VILI presenta hallazgos similares a los que se observan en el síndrome de distres respiratorio del adulto, como una alta permeabilidad alveolar, edema intersticial y alveolar, hemorragia alveolar, pérdida de surfactante funcional y colapso alveolar (1). Para evitar estas complicaciones se utilizan estrategias de ventilación protectora mediante el uso de volumen tidal bajo (6-8 mL/kg de peso corporal), el mantenimiento de una presión meseta de ≤ 30 cm H₂O, valores de PEEP por encima de 5 cmH₂O y una presión de distensión por debajo de 15 cmH₂O (1,7).

Cuando la inspiración se inicia antes de que el flujo de aire espiratorio de la respiración precedente haya cesado, se produce una presión de espiración final positiva llamada PEEP intrínseca o auto PEEP. Cuando esto ocurre pueden exacerbarse los efectos hemodinámicos de la ventilación con presión positiva y aumentar el riesgo de barotrauma (1). Las principales causas son una mala programación del ventilador, una alta resistencia al flujo aéreo cuando se utilizan tubos endotraqueales de pequeño diámetro o la heterogeneidad de las unidades pulmonares en los pacientes con enfermedad obstructiva al flujo aéreo.

El síndrome de dificultad respiratoria del adulto se caracteriza por la presencia de una primera fase inicial “exudativa” secundaria al daño alveolar como resultado de la alteración de la barrera capilar y translocación de fluidos ricos en proteínas en el espacio alveolar, de una fase “proliferativa” en la que se restaura la integridad alveolar y de una última fase “fibrótica” donde el remodelado de la membrana alveolar compromete la compliance pulmonar (8).

Los pacientes sometidos a ventilación mecánica también tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones pulmonares (neumonías asociadas a ventilación mecánica, NAVM) sobre todo debido a microaspiraciones desde la cavidad orofaríngea (en caso de mala oclusión traqueal por insuficiente inflado del balón de neumotaponamiento), acúmulo de secreciones y disminución de la motilidad mucociliar (1).

Las lesiones relacionadas con el circuito mecánico son la primera causa de lesiones evitables. Se trata de complicaciones relacionadas con las válvulas, mangueras, fuente de gases, conexiones, etc. Son frecuentes también aquellas que se producen en relación con el aislamiento de la vía aérea. Estas se pueden producir en tres momentos: durante la intubación orotraqueal (lesión traumática de la vía aérea, arritmias cardíacas, aspiración de contenido gástrico), durante la ventilación mecánica (intubación selectiva del bronquio derecho, obstrucción del tubo endotraqueal, extubación involuntaria, etc.) o tras la extubación (alteración de los reflejos de la vía aérea y lesiones laríngotraqueales) (9).

A nivel cardiovascular el efecto fisiológico más importante de la ventilación mecánica es la caída del gasto cardíaco (3). El aumento de la presión intratorácica dificulta el retorno venoso a la aurícula derecha y disminuye el volumen sistólico tanto del ventrículo derecho como del ventrículo izquierdo. Esta disminución de la precarga produce un descenso de la contractilidad del ventrículo izquierdo según la Ley de Starling. Además, presiones meseta elevadas en la vía aérea junto con el aumento de las resistencias vasculares pulmonares producen un aumento de la postcarga que puede deteriorar aún más la función del ventrículo derecho, contribuyendo así al deterioro hemodinámico. El uso prolongado de agentes sedantes se asocia a inestabilidad hemodinámica, polineuropatía y taquifilaxia.

El desuso de la musculatura diafragmática y de los músculos puede causar atrofia muscular y disfunción diafragmática, por lo que estos pacientes requieren de un excesivo esfuerzo inspiratorio para realizar un intercambio gaseoso efectivo, con la aparición de fatiga muscular, debilidad y asincronías con el ventilador (10). La inmovilización prolongada, el uso de sedantes y de bloqueantes neuromusculares y la propia enfermedad crítica dificultan el destete del ventilador. Las estrategias para mantener un esfuerzo inspiratorio adecuado son: la administración de dosis mínimas de agentes sedantes que permitan mantener la respiración espontánea del paciente durante la ventilación mecánica, los modos de ventilación asistida que ajusten un nivel de presión inspiratoria óptimo al esfuerzo del paciente y una rehabilitación osteomuscular precoz (11).

Los pacientes que reciben VMI presentan una arquitectura anormal del sueño. Esta disrupción del equilibrio sueño/vigilia está asociada a mayor riesgo de eventos cardiovasculares y a un aumento de la mortalidad. Los pacientes críticos sometidos a VMI son más susceptibles a presentar alteraciones del sueño por múltiples causas, entre las que se encuentran la propia enfermedad crítica, la asincronía entre el paciente y el ventilador, una programación inadecuada de la modalidad ventilatoria con infra o sobre asistencia respiratoria, el entorno ruidoso de las unidades de críticos y los efectos de algunos fármacos (12). Se ha visto que estos pacientes presentan fragmentación del sueño y ausencia de movimiento ocular rápido (REM). La modalidad de ventilación con presión soporte parece influir en la calidad del sueño, y en la actualidad se recomienda el uso de modalidades de ventilación asistida controlada en lugar de espontánea durante la noche.

El oxígeno a dosis altas tiene efectos tóxicos. En pacientes con alteración de la relación ventilación/perfusión, la administración de oxígeno a dosis elevadas puede producir atelectasias (1). El oxígeno produce alteración del tono parasimpático y aumenta las resistencias vasculares pulmonares lo que favorece la disminución del gasto cardíaco. Hay estudios que sugieren que unos valores objetivo entre 70 y 100 mmHg o una saturación de oxígeno entre el 94 y 98% se asocian a una menor mortalidad intraUCI (2,3).

El objetivo principal de nuestro trabajo es analizar tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo las complicaciones que sufren los pacientes críticos sometidos a un programa de ventilación mecánica invasiva (VMI) así como estudiar y analizar qué factores de riesgo se encontraron más frecuentemente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo longitudinal, que presenta como población diana a todos los pacientes sometidos a un programa de ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital de Poniente de Almería. Para el análisis se

recogieron los datos de todos los pacientes ingresados en dicha UCI a lo largo del año 2019 y que fueron sometidos a un programa de ventilación mecánica invasiva, independientemente de la causa que condicionó el empleo de este programa.

Se ha realizado una base de datos anonimizada con información clínica y epidemiológica de los pacientes objeto del estudio.

Se han obtenido datos clínicos y epidemiológicos procedentes de un total de 82 historias clínicas. Posteriormente fueron tabulados en una hoja de cálculo del programa Microsoft Office® (Redmond, Washington, EEUU) de forma anonimizada.

Los datos se han analizado de forma descriptiva con el programa Microsoft Office®, utilizando las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y analizando la frecuencia de cada opción de forma absoluta y relativa para las variables cualitativas.

Tanto para la edición de textos como para la tabulación de datos se utilizaron los paquetes de software Microsoft Office®.

Disponemos del informe favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Granada (31 de mayo de 2020 con número de registro 1280/CEIH/2020).

RESULTADOS

Se han analizado un total de 82 historias clínicas correspondientes a pacientes que han precisado VMI en la UCI del Hospital de Poniente durante el año 2019. De todas las historias clínicas, solo un 24% se correspondían con mujeres. El resto, un 76% fueron varones. La media de edad ha sido de 55,12 años, la mediana de 58,5 años, mientras que el valor más repetido hasta en 6 ocasiones ha sido de 73 años.

Se han tenido en cuenta los antecedentes personales de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio seleccionando los que tienen mayor relación con las posibles complicaciones derivadas de la VMI: factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos, enfermedades neurológicas, enfermedades del aparato respiratorio (asma, atelectasias, neumonías, EPOC, síndrome de apnea obstructiva del sueño o episodios relevantes de derrame pleural, neumotórax o traqueobronquitis), enfermedades infecciosas, politraumatismos o enfermedades cardíacas.

De todos los antecedentes personales detectados en las historias clínicas, el más frecuentemente encontrado fue la presencia de FRCV, los cuales aparecen (al menos uno) hasta en un 64,63% de los pacientes. El segundo de los antecedentes personales más frecuentemente contabilizado ha sido los hábitos tóxicos, presentes en un 31,71%.

Las enfermedades del aparato respiratorio ocupan un cuarto lugar en frecuencia, al mismo nivel que los an-

tecedentes de las enfermedades cardíacas e infecciosas (Figura 1 y Tabla 1).

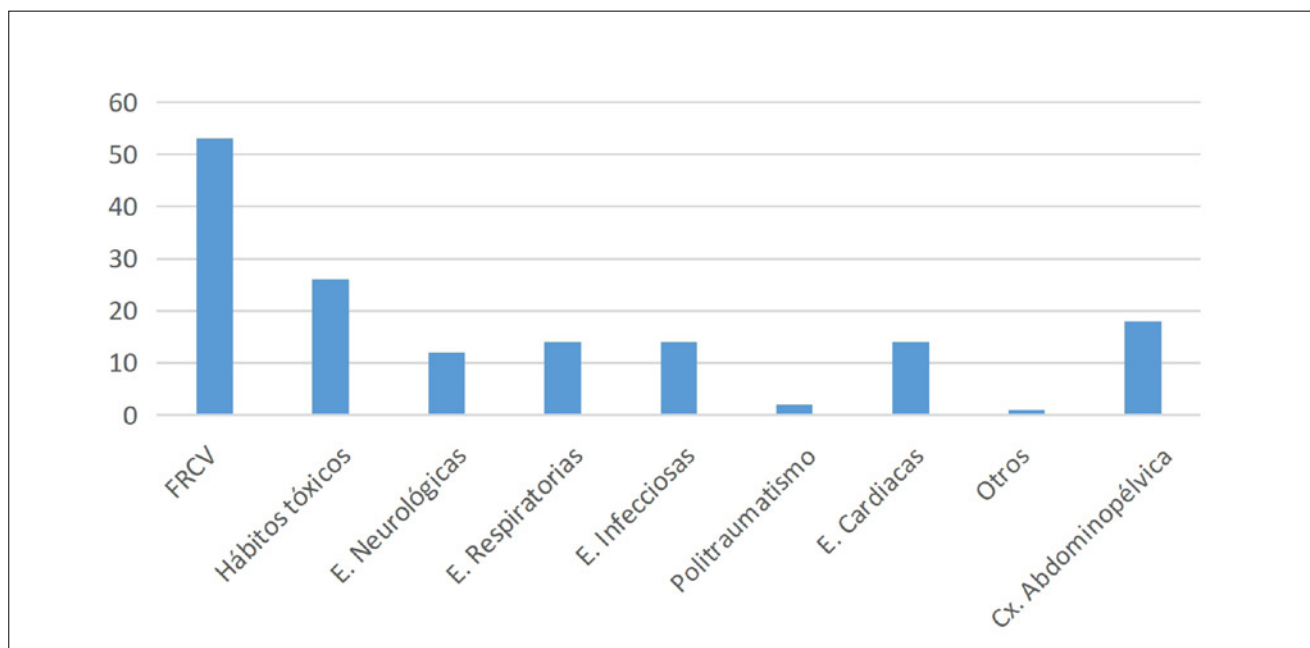


Figura 1. Antecedentes personales por grupos. Números absolutos.

Antecedentes Personales		
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa %
	fi	fr %
FRCV	53	64,63
Hábitos tóxicos	26	31,71
E. Neurológicas	12	14,63
E. Respiratorias	14	17,07
E. Infecciosas	14	17,07
Politraumatismo	2	2,44
E. Cardíacas	14	17,07
Otros	1	1,22
C. Abdominopélvica	18	21,95

Tabla 1. Frecuencias de antecedentes personales.

De las 82 personas sometidas a VMI, hubo 48 que no presentaron ninguna complicación atribuible al empleo de esta técnica, en cambio 34 enfermos (un 41,46% de los pacientes) sí que sufrieron alguna de las complicaciones recogidas en la Figura 2.

De todas las complicaciones, la más frecuentemente registrada fue la aparición de SDRA con un 10,98% (9 casos), al mismo nivel que situaciones de hipoxemia refractaria que requieren para su control el empleo de técnicas de reclutamiento alveolar con presiones inspiratorias y PEEP elevadas, posición en prono del paciente o la utilización de sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), Figura 2. Respecto a la neumonía y la traqueobronquitis, se contabilizó 8 casos de cada una de ellas, de forma que son la 3ª y la 4ª complicación más frecuentemente sufrida. La presencia de edema de glotis como lesión de la vía aérea superior fue del 2,44%. En un 3,66% de los casos el proceso de destete de la ventilación mecánica fue dificultoso. De todos los pacientes sometidos a VMI un 20,73% (17 personas en números absolutos) tuvo que ser sometido a una traqueostomía en algún momento de su estancia en UCI.

Al analizar la edad de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio, podemos observar que la edad media fue de 55 años. En el estudio de Frutos *et al* (13) la media de edad fue de 65 años, siendo este un estudio multicéntrico con la inclusión de 1.103 pacientes. En nuestro estudio, no se han establecido limitaciones por edad, por lo que esto ha podido influir en el resultado de la media.

Existe una gran diferencia entre hombres y mujeres, puesto que los primeros han supuesto un 76% de todos los pacientes que recibieron VMI en nuestro servicio, mientras que únicamente fueron mujeres el 24% restante.

Los antecedentes personales más frecuentemente detectados han sido la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular (64,63%) en los pacientes que precisaron VMI. Al comparar estas cifras con las del total de la población española (57,6%) (14) se puede inferir que los pacientes de la UCI tienen una mayor prevalencia de dichos factores. Los hábitos tóxicos, donde destacaba el enolismo, se encontraban en el 31,71% de los enfermos.

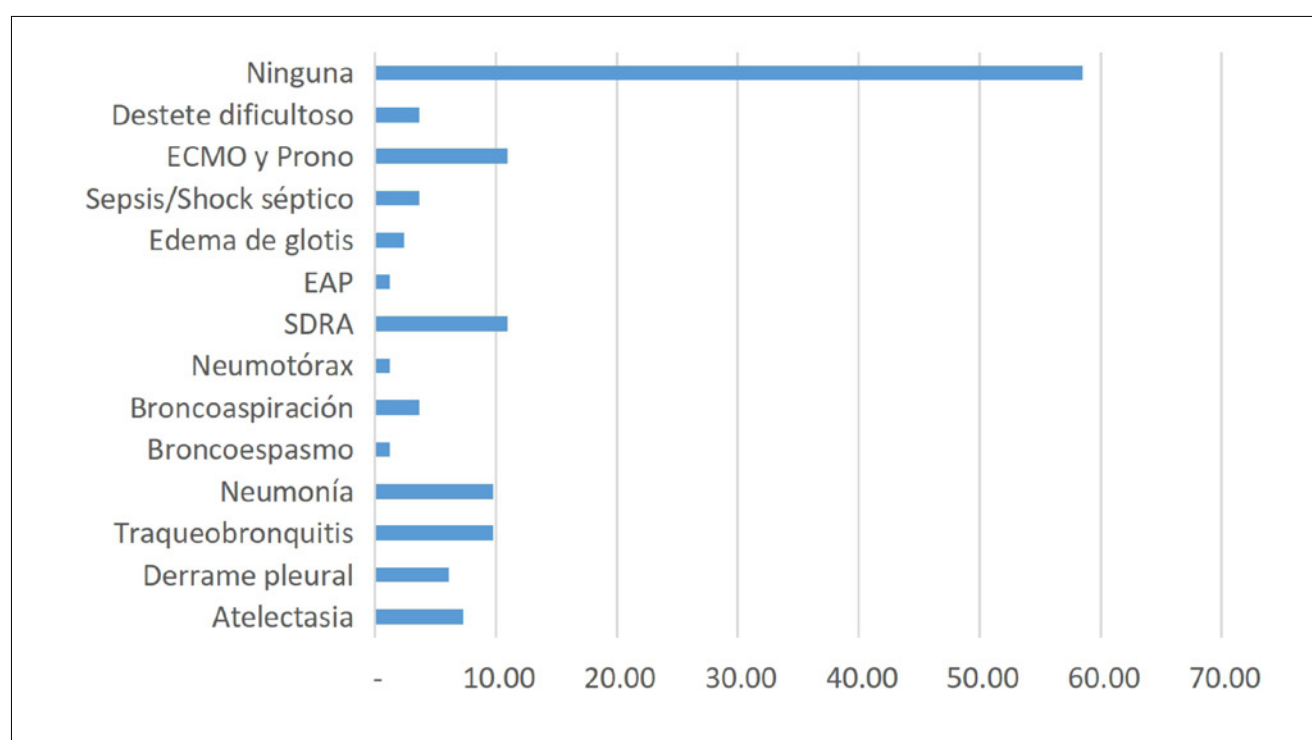


Figura 2. Frecuencias relativas de las complicaciones derivadas del empleo de VMI.

DISCUSIÓN

En este estudio se han analizado datos epidemiológicos y clínicos de forma retrospectiva de un total de 82 historias clínicas de pacientes procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Poniente quienes, durante su estancia en la misma requirieron el uso de ventilación mecánica invasiva durante el año natural 2019.

A este respecto, la encuesta EDADES (15) del 2017 calcula que un 69% (IC del 95%: 67-71) de la población andaluza consume bebidas alcohólicas y un 8,8% (IC del 95%: 7,6-10) de los andaluces consume sustancias psicoactivas como el cannabis. Esta diferencia con nuestros resultados puede deberse a que la encuesta EDADES se realiza de forma anónima y en un rango de edades de los 15 hasta los 64 años, ambas son características distintas al presente estudio.

Por otro lado, los antecedentes de enfermedades respiratorias, aun ocupando la tercera posición, no presentan un porcentaje demasiado elevado (17,07%), en contraste con el elevado porcentaje de factores de riesgo cardiovascular anteriormente expuesto.

Las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica han ocurrido en un total del 41,46% de los pacientes. Las complicaciones más frecuentemente detectadas fueron el SDRA y la hipoxemia refractaria (10,98% cada una). Por tanto, el SDRA además de ser una causa para el empleo de VMI, también supone una complicación derivada de esta técnica. El estudio de Selvan *et al*, realizado entre enero de 2013 y septiembre de 2013 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico de la Universidad (Lubbock, Texas), que incluía a 200 pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva por insuficiencia respiratoria aguda de distintas causas, determinó que la complicación durante la VMI más frecuente fue “la aparición de nuevos infiltrados o empeoramiento de los ya existentes”, algo que ocurrió en un 64,9% de los enfermos. En dicha variable estarían incluidos los casos de SDRA, así como los pacientes que presentasen volutrauma y atelectrauma (16). Las atelectasias como representante del atelectrauma, las sufrieron un 7,32% de los pacientes de nuestro estudio.

El barotrauma continúa siendo una de las complicaciones más graves en los enfermos en ventilación mecánica. En el estudio pionero llevado a cabo por Amato *et al* (17) se registró una incidencia de barotrauma del 7%. En el presente estudio, la incidencia de barotrauma ha sido menor, de un 1,22%, muy probablemente por las mejoras en el conocimiento del uso de los ventiladores durante los siete años que separan ambos estudios, aunque no hay que descartar otros factores como es la enorme diferencia de enfermos. Por otra parte la modalidad de ventilación mecánica por presión utilizada en este estudio y la utilización de una estrategia de ventilación protectora parece disminuir el riesgo de ocasionar este tipo de lesión (18). El estudio Acute Respiratory Distress Syndrome Network Lower Tidal Volume (ARMA) (19) fue el primer ensayo clínico multicéntrico que documentó el beneficio de la ventilación protectora utilizando volúmenes tidal por debajo de los habituales hasta la fecha (6 mL/kg de peso corporal) limitando la presión meseta a 30 cm de H₂O. Desde entonces existe evidencia que demuestra que la aplicación de volúmenes corrientes bajos en la vía aérea previene la aparición de VILI (19). Otras de las complicaciones más frecuentes, a la par que preocupantes, con una frecuencia relativa del 9,76%, fueron la aparición de traqueobronquitis y neumonías asociadas a ventilación mecánica, a pesar de las medidas de prevención mediante la aplicación del protocolo de Neumonía Zero. Los pacientes sometidos a VMI tienen riesgo de desarrollar neumonía asociada a ventilación mecánica debido a microaspiraciones desde la cavidad orofaríngea, acúmulo de secreciones y disminución de la motilidad mucociliar.

Las diferencias de nuestro estudio con respecto a los estudios de referencia sobre este tema están relacionadas fundamentalmente con factores metodológicos (diseño de los diferentes estudios) y factores epidemiológicos dependientes específicamente de la población de nuestro estudio. Es importante destacar las limitaciones de nuestro estudio, ya que el principal inconveniente es el pequeño tamaño de la muestra (82 pacientes), tratándose además de un estudio observacional realizado en un solo centro. Por lo tanto se precisan más estudios multicéntricos a la hora de extrapolar los resultados aquí obtenidos.

CONCLUSIONES

Como conclusiones podemos mencionar que este estudio determinó que los pacientes sometidos a VMI no presentan una tasa de complicaciones superiores a las expuestas por otras series publicadas. El SDRA y la hipoxemia refractaria son las principales complicaciones que se asocian a la VMI. Los pacientes que son sometidos a VM en el Hospital de Poniente en Almería son mayoritariamente varones y pertenecen principalmente a edades comprendidas en las décadas de los 50 y los 60 años. Los factores de riesgo cardiovascular fueron los antecedentes más frecuentes para la presentación de complicaciones secundarias a VMI. Además, las diferencias encontradas con otras series pueden ser explicadas por desigualdades en la metodología empleada para la realización de los diferentes estudios y en las particularidades epidemiológicas de la población estudiada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O’Gara B, Talmor D. Perioperative lung protective ventilation. *BMJ*. 2018; 362 k3030. DOI: 10.1136/bmj.k3030
2. Pettenuzzo T, Fan E. 2016 Year in Review: Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2017; 62(5):629-635. DOI: 10.4187/respcare.05545
3. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(9):1382-1400. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.05.004
4. Amado-Rodríguez L, del Busto C, García-Prieto E, Albaiceta GM. Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome: The open lung revisited. *Med Intensiva*. 2017; 41(9): 550-8. DOI: 10.1016/j.medint.2016.12.012
5. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017;5(14):286. DOI: 10.21037/atm.2017.07.08

6. Ball L, Costantino F, Orefice G, Chandrapatham K, Pelosi P. Intraoperative mechanical ventilation: state of the art. *Minerva Anestesiol.* 2017;83(10):1075-1088. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11970-X
7. Kapil S, Wilson JG. Mechanical ventilation in hypoxemic respiratory failure. *Emerg Med Clin N Am.* 2019; 37(3): 431–444. DOI: 10.1016/j.emc.2019.04.005
8. Pérez-Calatayud AA, Anica-Malagón ED, Navarrete-Pérez, JJ, et al. Hallazgos histopatológicos en síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Med Crit* 2017;31(4):218-223.
9. Shinn JR, Kimura KS, Campbell BR, Sun Lowery A, Wooten CT, et al. Incidence and outcomes of acute laryngeal injury after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2019; 47(12): 1699-1706. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004015
10. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438–442. DOI: 10.1164/rccm.201605-1081CP
11. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herdige MS, et al. Mechanical ventilation–induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):204–213. DOI: 10.1164/rccm.201703-0536OC
12. Rittayamai N, Wilcox E, Drouot X, Mehta S, Goffi A, Brochard L. Positive and negative effects of mechanical ventilation on sleep in the ICU: a review with clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2016; 42(4):531–541. DOI: 10.1007/s00134-015-4179-1
13. Frutos F, Alía I, Lorenzo MR, García-Pardo J, Nolla M, Ibáñez J, et al. Utilización de la ventilación mecánica en 72 unidades de cuidados intensivos en España. *Med Intensiva.* 2013;27(1):1–12.
14. Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, Guembe, Baena-Díez JM, Vega Alonso, T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):295–304. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.11.005
15. Encuesta EDADES. Plan nacional sobre drogas. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019_Estadisticas_EDADES.pdf.
16. Selvan K, Edriss H, Sigler M, Nugent KM. Complications and resource utilization associated with mechanical ventilation in a medical Intensive Care Unit in 2013. *J Intensive Care Med.* 2017;32(2):146–50. DOI: 10.1177/0885066615612413
17. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RG, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-354. DOI: 10.1056/NEJM199802053380602
18. Mireles-Cabodevila E, Duggal A, Chatburn RL. Modes of Mechanical Ventilation. In: Esquinas A, Pravinkumar S, Soubani A. (eds) *Mechanical Ventilation in Critically Ill Cancer Patients.* Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-49256-8_17 177–88.
19. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Roy G, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801
20. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(2):177-185. DOI: 10.1164/rccm.201409-1598OC

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Gómez de Oña J, De la Hoz García C, Utrilla Cid N, Cárdenas Cruz A. Análisis de las complicaciones que presentan los pacientes sometidos a un programa de ventilación mecánica invasiva. *Actual Med.* 2020;811(105):153-159. DOI: 10.15568/am.2020.811.or01

CARACTERIZACIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD GRAVE EN LA UCI. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 2 AÑOS

CHARACTERIZATION OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE ICU. A 2-YEAR RETROSPECTIVE STUDY

Serrano Ferrer, Clara; Higuera Lucas, Juan; Ruiz García, Ángela; Trascasa Muñoz, María; Llorente Ruiz, Beatriz; López Ramos, Esther; Nevado Losada, Emilio
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Recibido: 15/06/2020 | Revisado: 05/07/2020 | Aceptado: 29/10/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.or02

Actual Med. 2020; 105(811): 160-166

Original

RESUMEN

Objetivo: Conocer las características clínicas y microbiológicas y el manejo de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ingresados en una UCI.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo en una UCI polivalente de 14 camas en Alcalá de Henares, Madrid, España. Se revisan los ingresos desde enero 2018 a diciembre de 2019, extrayendo los casos cuyo motivo de ingreso fue NAC. Recogemos datos demográficos, APACHE II, tratamiento al ingreso, aislamiento microbiológico, estancia y mortalidad. Se analizan los datos con el programa SPSS statistics 23.

Resultados: se recogieron un total de 41 casos. El principal motivo de ingreso fue la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) (87,8%) seguido por inestabilidad hemodinámica asociada a IRA (7,3%). Los pacientes requirieron ventilación mecánica (VM) como soporte inicial en un 14,6% de los casos. El soporte ventilatorio inicial más frecuente fue la ventilación mecánica no invasiva en (48,8%) seguido por gafas nasales de alto flujo (26,8%). Finalmente precisaron VM un 48,8% de pacientes. La antibioterapia inicial empírica fue la combinación de betalactámico y fluoroquinolona o macrólido en un 78%; excluyendo los pacientes clasificados como inmunodeprimidos se dio dicha terapia en un 90,3%. El diagnóstico etiológico se alcanzó en 51%, siendo el patógeno más frecuentemente aislado el *S. Pneumoniae* seguido por el virus Influenza. La mortalidad global en la UCI fue del 14,6%. Se relacionaron con la mortalidad de forma estadísticamente significativa la inmunodepresión, la necesidad de fármacos vasoactivos, y la necesidad de ventilación mecánica.

Conclusión: El principal motivo de ingreso por neumonía de comunidad grave es la insuficiencia respiratoria aguda, precisando el uso de ventilación mecánica invasiva en la mitad de los casos. El soporte respiratorio inicial con OAF o VMNI no presenta diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasa de fracaso. El germen más frecuente aislado en nuestra muestra es el *Streptococcus pneumoniae*, seguido del virus influenza. La mortalidad en la neumonía de comunidad grave se asocia fundamentalmente a necesidad de ventilación mecánica, fármacos vasoactivos y estado inmunitario del paciente.

Palabras Clave:

Neumonía comunitaria grave;
Unidad de Cuidados Intensivos;
Insuficiencia respiratoria aguda;
Diagnóstico microbiológico.

ABSTRACT

Purpose: to describe the clinical characteristics and outcomes of patients with community-acquired pneumonia (CAP) admitted to the Intensive Care Unit (ICU), analyzing the patients' profile, microbiology isolations and treatment received.

Material and methods: a retrospective observational study was performed. Consecutive critically ill CAP patients receiving treatment a polivalent ICU were reviewed from January 1, 2018 to December 30, 2019. Main clinical characteristics, APACHE II, microbiological isolations, treatment, ICU stay and mortality were collected and analysed with SPSS 23 program.

Results: A total of 41 consecutive eligible individuals were reviewed. The main reason for admission was acute respiratory failure in 87.8% of patients, followed by shock (need of vasoactive drugs). 14.6% required intubation as an initial respiratory support. Non invasive mechanical ventilation was initiated in 48.8% followed by high flow oxygenation in 26.8%. Finally, 48.8% of patients required mechanical ventilation (20/41).

Keywords:

Community-acquired pneumonia;
Intensive Care Unit;
Respiratory failure;
Microbiological diagnosis.

Correspondencia

Clara Serrano Ferrer

Residente MIR 4 Medicina Intensiva. Hospital Alcalá de Henares

Calle Alcalde Sainz de Baranda, 25, escalera B, 1º centro · 28009 Madrid, España.

E-mail: clara.serrano@gmail.com

The initial empiric treatment was a betalactamic and a macrolid or a quinolone in 78% of cases. In 51% there was an identifiable microbiological etiology. The isolation was *S. Pneumoniae* followed by Influenza virus. Global ICU mortality was 14,6%. Immunosuppression, need for vasoactive drugs and mechanical ventilation were related to higher mortality.

Conclusions: The main reason for admission for severe community pneumonia was acute respiratory failure, requiring the use of invasive mechanical ventilation in half of the cases. The initial respiratory support with HFOT or NIMV did not present statistically significant differences of failure rate.

The most frequent isolated germ in our sample was *Streptococcus pneumoniae*, followed by influenza virus. Mortality in severe community pneumonia was associated with the need for mechanical ventilation, vasoactive drugs, and the patient's immune status.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) presenta una incidencia anual de aproximadamente 5-11 casos por 100 habitantes. A pesar de la gran cantidad de estudios realizados sobre este tema, la incidencia real de las NAC es muy difícil de estimar ya que los casos leves-moderados o que reciben tratamiento domiciliario no son correctamente registrados. (1) La hospitalización varía entre 1-4 pacientes con neumonía por cada 1000 habitantes. La mortalidad de los pacientes hospitalizados puede llegar hasta el 23%. Una parte importante de estos fallecimientos se producen en las unidades de cuidados intensivos (UCI), presentando una mortalidad del 30-40% en algunas series (2-3). La combinación de neumonía de comunidad bacteriana y vírica es actualmente la octava causa de muerte en estados unidos y una de las causas de muerte por infección más altas en los países desarrollados. (4)

El término de NAC grave fue introducido en un primer lugar en las guías publicadas por la American Thoracic Society (ATS) y por la British Thoracic Society (BTS) ambas desde 1993, con sucesivas modificaciones hasta su última actualización de 2019 de la primera (5) y 2009 de la segunda (6). Partiendo de estas guías, en términos generales para la definición de NAC grave se tiene en consideración la afectación sistémica de la neumonía, su extensión radiológica y la necesidad de soporte ventilatorio. De forma práctica, en la mayoría de los estudios, se ha definido como NAC grave a la población de pacientes que fueron admitidos a la UCI (una definición retrospectiva), principalmente debido a la necesidad de soporte ventilatorio o por fallo hemodinámico. (7). La incidencia de NAC grave ha aumentado en la última década. En algunas series, el aumento ha sido de aproximadamente un 128% (8). Las guías clínicas previamente comentadas enfatizan en la importancia del apropiado, agresivo y temprano manejo de los pacientes con NAC ingresados en cuidados intensivos. (9-11) Gracias a las mismas, a pesar de dicho aumento en la incidencia, se ha conseguido mejorar el pronóstico y morbi-mortalidad reduciendo así los costes en su

manejo. El cuidado de estos enfermos de forma concordante con estas guías, se asocia con el aumento de supervivencia. (12-13).

La etiología microbiológica de la neumonía está influenciada por la epidemiología y el estado inmunológico del paciente. (14). Existen diferencias en la flora causante de la NAC y la neumonía nosocomial. (15). En la NAC el patógeno más frecuentemente aislado históricamente, es el *Streptococcus pneumoniae*, sin embargo, con la introducción de nuevas medidas de detección de microorganismos como la reacción polimerasa viral, la coinfección vírica, se empieza a detectar cada vez con mayor frecuencia. En algunas series, la coinfección o neumonía por virus, llega al 33% de los casos. (16). Llega a superar incluso a la bacteriana en algunas series, causando también neumonitis grave y síndrome de distress respiratorio grave (17). Muchos tipos de virus, no exclusivamente influenza, pueden causar neumonitis (virus respiratorio sincital, parainfluenza y metanemovirus, adenovirus, coronavirus y rinovirus) (18).

El objetivo del presente estudio es describir y analizar la NAC grave en la UCI. Para ello se analizan las principales características clínicas del paciente, el tipo y necesidad de soporte respiratorio, así como las características microbiológicas de la neumonía y su tratamiento, con intención de objetivar relación entre mortalidad y alguna de dichas características analizadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional, con todos los enfermos que ingresan en el Servicio de Medicina Intensiva en un Hospital Universitario con el diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad, en el periodo de tiempo transcurrido entre el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2019. No se incluyen pacientes inmunodeprimidos por enfermedad oncohematológica, neumonía nosocomial o asociada a los cuidados sanitarios.

Se analizaron las variables: edad, sexo, APACHE II, días de ingreso en medicina intensiva, soporte respiratorio inicial y a lo largo del ingreso, porcentaje de pacientes que requieren ventilación mecánica y mortalidad durante su estancia en Medicina Intensiva. Se recogen a su vez principales antecedentes médicos, antibioterapia iniciada al ingreso en UCI. Se recoge el microorganismo o causa etiológica de la neumonía (vímica o bacteriana) y el subtipo, así como el método de detección.

En cuanto a los antecedentes médicos personales previos a su ingreso en UCI de los pacientes recogidos son: diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar crónica (EPOC), inmunodepresión (toma crónica de corticoides por enfermedad no oncohematológica), enfermedad cardiovascular y cirrosis.

En cuanto a la causa de ingreso en la unidad consideramos la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) definida por PO₂ arterial <60 mmHg o por saturación mediante pulsioximetría <88% y el shock definido como hipotensión que no responde a fluidos y requiere fármacos vasoactivos.

Registramos el soporte respiratorio inicial al ingreso, pudiendo tratarse de oxigenoterapia de alto flujo (OAF), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), oxigenoterapia convencional (OC) y ventilación mecánica (VM). Se han analizado los pacientes que requieren ventilación mecánica tras fracaso de soporte de OC, OAF o VMNI. Se analiza el porcentaje de fracaso de cada uno y se compara entre sí. Como principales causas de dicho fracaso consideramos la imposibilidad de mantener una oxigenación adecuada por empeoramiento de gradiente alveolo-arterial, desarrollo de encefalopatía hipercápnica, coma, parada cardio respiratoria, situación de shock de cualquier etiología o mala tolerancia clínica.

Se recoge la antibioterapia pautada en el momento del diagnóstico de NAC. Se especifica la microbiología obtenida y su forma de obtención. Comparamos las características y las principales diferencias en los resultados de la neumonía bacteriana y vírica.

Se realiza el análisis estadístico mediante la herramienta IBM®SPSS Statistics 23. La normalidad de las variables ha sido establecida mediante el test de komogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal han sido expresadas como media \pm desviación estándar (rango). Estas, han sido comparadas mediante test T-Student o ANOVA. Las distribuciones cuantitativas que no seguían una distribución normal han sido comparadas utilizando Test de Wilcoxon y son expresadas como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas son mostradas como números y porcentajes. Son comparadas mediante test de McNemar y Chi-cuadrado. El nivel de significación estadística se ha establecido con valores de p menores de 0.05. Los resultados son expresados como intervalos de confianza del 95%.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Príncipe de Asturias. El tratamiento de los datos ha sido realizado con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal.

RESULTADOS

Se recogen y analizan un total de 41 casos de NAC grave (acordes con cumplimiento de NAC grave según las últimas guías ATS/IDSA(5)). Las principales características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La enfermedad previa más frecuentemente presentada fue EPOC (41,5%). El APACHE II medio fue de $16,77 \pm 8$.

Característica	Frecuencia o media
Edad (años)	60,24 \pm 14,8
APACHE II	16,77 \pm 8
Estancia media (días)	15,9 \pm 23,4
Sexo (Hombre)	63,4%
Diabetes Mellitus	22%
VIH	2,4%
Inmunodepresión	24,4%
Patología cardiovascular	39%
Enfermedad pulmonar crónica	41,5%
Cirrosis	2,4%

Tabla 1. Características clínicas de la muestra.

La principal causa de ingreso en la UCI fue por IRA con necesidad de alto soporte respiratorio (soporte distinto a OC), siendo el 87,8% de la muestra. Le siguen el shock con insuficiencia respiratoria (7,3%) y shock aislado como tercera causa de ingreso (4,9%). A lo largo del ingreso precisaron soporte vasoactivo un 48,8% de los pacientes.

En cuanto al soporte respiratorio inicial, un 14,6% de los pacientes requirieron intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica, el 48,8% se conectaron a VMNI, el 26,8% a OAF y un 9,8% precisaron oxigenoterapia convencional. Finalmente requirieron ventilación mecánica un 48,8% de pacientes (20/41). De los 14 pacientes que iniciaron soporte con una terapia distinta a la VM, que precisaron posteriormente la misma: 7 procedían del grupo de pacientes soportados con VMNI (35% de fracaso en dicho grupo), 6 procedían del grupo soportado con OAF (54% de fracaso en dicho grupo) y 1 paciente procedía de un soporte de OC. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de fracaso de VMNI y OAF ($p=0.25$).

La antibioterapia prescrita inicialmente de forma empírica fue la combinación de betalactámico (ceftriaxona) y fluoroquinolona o macrólido (levofloxacino y claritromicina) en un 78% de los casos en todos los pacientes y un 90,3% excluyendo los pacientes clasifi-

cados como inmunodeprimidos. 7 pacientes recibieron la combinación de betalactámico de mayor espectro (piperazilina-tazobactam o imipenem) junto con macrólido o fluoroquinolona y un paciente recibió ceftriaxona en monoterapia.

En nuestra muestra se consiguió un diagnóstico etiológico en 21 pacientes (51,2%). En 10 pacientes (24,3%) se aisló algún tipo de virus (Influenza (4), Citomegalovirus(3), Herpes Virus (2), Adenovirus (1)). En 10 pacientes (24,3%) se aisló bacteria. (*Streptococcus pneumoniae* (6), *Haemophilus Influenza* (1) *E. Colli* (1), *Pseudomonas* (2)). En 1 paciente se objetivó un aislamiento fúngico (*Aspergillus* (1)). Sólo se objetivó coinfección bacteriana y vírica en un paciente. Los aislamientos se objetivaron en muestras obtenidas en hemocultivos en 4 ocasiones, antigenuria en orina en 6, muestra respiratoria (aspirado o lavado broncoalveolar) en 9 casos. La PCR vírica fue positiva en 4 muestras.

En la tabla 2 se comparan las principales características clínicas, necesidad de soporte vasoactivo, ventilación mecánica y mortalidad de los pacientes con aislamiento bacteriano o vírico excluyendo la coinfección. Se observa que la necesidad de ventilación mecánica y características del paciente son muy similares. Fallecieron 2/9 pacientes con aislamiento bacteriano y ninguno con aislamiento vírico; no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

Característica	Virus	Bacteria	P
n	8	9	
Edad	57	64	0,33
Sexo (Hombre)	75%	66,6%	0,56
Días ingreso	14,7	23,2	0,58
APACHE II	11,7	19	0,045
Diabetes Mellitus	37,5%	22,2%	0,437
Cardio vascular	37,5%	44,4%	0,58
Enf. Pulmonar	37,5%	33,3%	0,627
Cirrosis	0%	11,1%	0,5
Shock	37,5%	77,7%	0,12
Inmunodepresión	0%	25%	0,2
Ventilación mecánica	62,5%	66%	0,63
Éxito	0%	25%	0,2

Tabla 2. Características clínicas, soporte ventilatorio y hemodinámico y mortalidad entre neumonía vírica y bacteriana.

La mortalidad global de la UCI fue de 14,6%. En la tabla 3 se muestra la comparación características supervivientes y no supervivientes. Se asocian como factores relacionados con la mortalidad de forma estadísticamente significativa la inmunodepresión, necesidad de fármacos vasoactivos y la necesidad de ventilación mecánica. Se da en un mayor porcentaje una mayor edad, el sexo masculino, el antecedente CV, un mayor APACHE II, una mayor estancia media pero sin significación estadística.

(20) o los propuestos por la sociedad torácica americana (IDSA/ATS) (5) Los propuestos por la IDSA/ATS, especialmente la presencia de un criterio mayor (necesidad de fármacos vasoactivos o necesidad de ventilación mecánica), son los más respaldados por la bibliografía.

Un metanálisis publicado por Chalmers J. D. intenta responder a la pregunta de qué score predice mejor la necesidad de ingreso en cuidados intensivos (21).

Característica	Supervivientes	No supervivientes	P
n	35	6	
Edad	58,5	70	0,08
Sexo (Hombre)	60%	83,3%	0,27
Días de ingreso	12,4	40	0,01
APACHE II	16	22	0,168
Diabetes Mellitus	22,8%	16,6%	0,6
Cardiovascular	34%	66%	0,147
Enfermedad pulmonar	42%	33%	0,5
Cirrosis	2%	0%	0,85
Inmunodepresión	17,1%	66,6%	0,024
Shock	37,1%	100%	0,006
Ventilación mecánica	40%	100%	0,009

Tabla 3. Comparación entre supervivientes y fallecidos.

DISCUSIÓN

En nuestra unidad de cuidados intensivos, han ingresado un total de 41 neumonías de comunidad. La causa de ingreso más frecuente ha sido la insuficiencia respiratoria aguda (87,8% de los casos) seguido de la combinación de esta y shock (7,3% de los casos). Actualmente, existen varios índices que evalúan la necesidad de ingreso en UCI de la neumonía de comunidad. CURB 65 (6), PSI (19), SMART COP

Los resultados se basan en el análisis de los valores en las curvas ROC. Los PSI y CURB65, algunos de los más utilizados, presentan sensibilidad y especificidad baja en cuanto a predictores de necesidad de UCI en comparación con la predicción de la mortalidad en pacientes con neumonía asociada a comunidad. El estudio recomienda el uso de los criterios recomendados en las guías de la sociedad torácica americana de enfermedades infecciosas (IDSA/ATS), dado que presentan mayor sensibilidad y especificidad que sus equivalentes valores en los scores CURB65 y PSI.

El soporte respiratorio administrado en nuestra unidad al inicio ha sido de forma mayoritaria ventilación mecánica no invasiva (48,8%), seguido por la oxigenoterapia de alto flujo (26,8%) y ventilación mecánica (14,6%). Sin embargo, el 48,8% de los pacientes, acabaron necesitando ventilación mecánica invasiva por fracaso de alto flujo o VMNI. En nuestra muestra, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en el fracaso de una u otra técnica (35% vs 54% $P=0.25$). Frat et al (22) publicaron un estudio en el que analizaron la tasa de fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo o la ventilación mecánica como tratamiento de la insuficiencia respiratoria. Concluye que la oxigenoterapia de alto flujo, reduce la tasa de ventilación mecánica. Nosotros, no hemos objetivado esta diferencia en la insuficiencia respiratoria cuya causa es la neumonía de comunidad, probablemente por necesidad de una mayor muestra.

Entre las características de los pacientes, destaca la presencia de EPOC y antecedentes cardiovasculares. Aproximadamente un 40% de los pacientes los padecen. Estas características, son acordes con los datos epidemiológicos donde se destaca la incidencia de neumonía en estos grupos de población (2-4). El microorganismo aislado con más frecuencia en nuestra muestra es el *Streptococcus Pneumoniae*. Descrito como el patógeno aislado más frecuente en la mayoría de los estudios de neumonía de comunidad. (9). El segundo en frecuencia, es el virus Influenza. Destaca que se objetiva el mismo número de neumonías bacterianas que víricas (10 vs 10). Este fenómeno, se basa en la mejora de las técnicas de detección PCR vírica y en el aumento de su incidencia. Llega a superar incluso a la bacteriana en algunas series, causando también neumonitis grave y síndrome de distress respiratorio grave (17). Muchos tipos de virus, no exclusivamente influenza, pueden causar neumonitis. (virus respiratorio sincital, parainfluenza y metaneumovirus, adenovirus, coronavirus y rinovirus) (18). Nuestro estudio, nos ha permitido realizar un análisis comparativo entre neumonía bacteriana y vírica. No hemos objetivado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, necesidad de ventilación mecánica o mayor incidencia en función de patología de base. Sí hemos objetivado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a valores en el índice de gravedad APACHE II, en relación a mayor necesidad de fármacos vasoactivos en la neumonía bacteriana (77,7% vs 37,5%).

Las guías de manejo actuales, no recomiendan realización de pruebas microbiológicas a todos los pacientes diagnosticados de neumonía. Sí lo recomiendan en las neumonías graves o con sospecha de multiresistencias. (18). En nuestra muestra de neumonías grave, hemos objetivado micro organismo en el 51,2% de los pacientes. La muestra respiratoria (aspirado, esputo o lavado bronquioalveolar) mostraron la mayor rentabilidad (9 casos) seguido de la antigenuria en orina (6 casos) y los hemocultivos y PCR virus (4 casos).

En el análisis de la mortalidad, la muestra presenta una mortalidad del 14,6% (6 pacientes). Se asocian como factores relacionados con la mortalidad de forma estadísticamente significativa la inmunodepresión, necesidad de fármacos vasoactivos y la necesidad de ventilación mecánica. Estos factores, son reconocidos como factores independientes de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. (23).

El presente estudio cuenta con la limitación de ser observacional, retrospectivo y unicéntrico. Sin embargo, cuenta con la ventaja de presentar un análisis de la neumonía de comunidad grave en cuidados intensivos, con análisis de fallo orgánico en general y por etiología bacteriana y vírica.

CONCLUSIONES

El principal motivo de ingreso por neumonía de comunidad grave es la insuficiencia respiratoria aguda, precisando el uso de ventilación mecánica invasiva en la mitad de los casos. El soporte respiratorio inicial con OAF o VMNI no presenta diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasa de fracaso.

El germen más frecuente aislado en nuestra muestra es el *Streptococcus pneumoniae*, seguido del virus influenza. La necesidad de ventilación mecánica, características del paciente y mortalidad, son similares entre la neumonía vírica y bacteriana. La mortalidad en la neumonía de comunidad grave se asocia fundamentalmente a necesidad de ventilación mecánica, fármacos vasoactivos y estado inmunitario del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community – acquired Pneumonia and Hospital – acquired Pneumonia. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):487–501. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.008.
2. Restrepo MI, Anzueto A. Severe community – acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(3):503-20. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.003.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Douglas G, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 2): S27-72. doi: 10.1086/511159.
4. Liapikou A, Rosales-Mayor E, Torres A. The management of severe community acquired pneumonia in the intensive care unit. *Expert Rev Respir. Med.* 2014; 8(3): 293–303. doi: 10.1586/17476348.2014.896202.

5. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: e45– 67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
6. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. The British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Update 2009. *Thorax*. 2009; 64(Suppl 3):iii1–iii55. doi: 10.1136/thx.2009.121434
7. Arancibia F, Orlando P. Neumonía grave del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enferm Respir*. 2005; 21(2): 111–116. doi: 10.4067/S0717-73482005000200007
8. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006; 10(Suppl 2):S1. doi: 10.1186/cc4927.
9. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552–7. doi: 10.1378/chest.09-1547
10. Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1995;21(1):24–31. doi: 10.1007/BF02425150.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 41(2):580–637. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>.
12. Menendez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, et al. Initial management of pneumonia and sepsis: factors associated with improved outcome. *Eur Respir J*. 2012;39(1):156–62. doi: 10.1183/09031936.00188710.
13. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012; 125(6):773–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
14. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci*. 2016;17:2120. doi: 10.3390/ijms17122120.
15. Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:272–9. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000051>.
16. Patel M, Dennis A, Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):128–142. doi: 10.1093/bja/aep375
17. Khalid I, Alraddadi BM, Dairi Y, Khalid TJ, Kadri M, Alshukairi AN, et al. Acute management and long-term survival among subjects with severe middle-east respiratory syndrome coronavirus pneumonia and ARDS. *Respir Care*. 2016;61(3):340–348. doi: 10.4187/respcare.04325.
18. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Morris AC, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62:817–23. doi: 10.1093/cid/civ1214.
19. Buisson KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community-acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax*. 2006; 61:419–424. doi: 10.1136/thx.2005.051326.
20. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375–384. doi: 10.1086/589754.
21. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011 Sep;37(9):1409–20. doi: 10.1007/s00134-011-2261-x.
22. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185–96. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>.
23. Li G, Cook DJ, Thabane L, Friedric JO, Crozier TM, Muscedere J, et al. Risk factors for mortality in patients admitted to intensive care units with pneumonia. *Respir Res*. 2016;17(1):80. doi: 10.1186/s12931-016-0397-5.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Serrano Ferrer C, Higuera Lucas J, Ruiz García A, Trascasa Muñoz M, Llorente Ruiz B, López Ramos E, Nevado Losada E. Caracterización de la neumonía adquirida en la comunidad grave en la UCI. Estudio retrospectivo de 2 años. *Actual Med*. 2020;811(105):160–166. DOI: 10.15568/am.2020.811.or02

COMPLICACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA EN UN DEPARTAMENTO DE URGENCIAS

PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MECHANIC VENTILATION IN AN EMERGENCY DEPARTMENT

Azuara-Jiménez, Humberto¹; Anlehu-Tello, Alejandra²

¹ Especialista en Medicina de Urgencias, Adscrito al Hospital de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasus", Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, México.

² Doctora en Ciencias, Profesor Investigador de la Universidad Juárez Autónoma De Tabasco, División Académica De Ciencias De La Salud, Posgrado, en México.

Recibido: 13/07/2020 | Revisado: 27/07/2020 | Aceptado: 27/10/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.or03

Actual Med. 2020; 105(811): 167-173

Original

RESUMEN

Objetivo: Analizar las complicaciones pulmonares en los pacientes con ventilación mecánica que se encuentran en el área de observación del servicio de Urgencias del Hospital de Alta especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez.

Material y método: Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo, de corte transversal, para la descripción de complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en pacientes ingresados al área de observación del servicio de urgencias de marzo del 2016 a marzo del 2018. El estudio estuvo constituido por 36 casos, de una revisión de 200 expedientes, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Se identificó que el 52.78% de los pacientes, presentaron complicaciones asociadas a neumonía posible, 33.33% presentaron complicaciones asociadas a neumonía probable, el 13.89% de los pacientes, no presentaron complicaciones secundarias a condición infecciosa asociada a ventilación mecánica.

El 50% de las causas de requerimiento de ventilación mecánica fueron de origen traumático, el 30.56% en relación a patología respiratoria, el 16.67% en relación a patología neurológica y el 2.78% a patología cardiovascular. En relación a la severidad utilizando la escala de APACHE II, la mortalidad predicha fue menor que la observada para un punto de corte de 20 puntos, predominando como causas más frecuentes de mortalidad en pacientes ventilados la etiología respiratoria. La puntuación de APACHE II presentó un valor predictivo positivo intermedio y un valor predictivo negativo intermedio.

Conclusiones: Se concluyó que el requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con etiología traumática fue mayor que en pacientes con etiología respiratoria como se reporta en las publicaciones revisadas. Obtener un resultado de APACHE II \geq 20 puntos se relacionó con una mortalidad más elevada. Se concluye que el sistema APACHE II cuenta con una alta sensibilidad y baja especificidad en relación a su eficacia diagnóstica.

ABSTRACT

Objective: To analyze pulmonary complications in patients with mechanical ventilation who are in the observation area of the Emergency Department of the High Specialty Hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez.

Materials and method: A quantitative, descriptive, cross-sectional study was conducted to describe pulmonary complications associated with mechanical ventilation in patients admitted to the observation area of the Emergency Department of the Regional Hospital of High Specialty Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, from March 2016 to March 2018. The study consisted of 36 cases, of a review of 200 cases, according to the inclusion and exclusion criteria.

Results: It was identified that 52.78% of the patients presented complications associated with possible pneumonia, 33.33% presented complications associated with probable pneumonia, in 13.89% of the patients, there

Palabras Clave:

Neumonía;
Ventilación mecánica;
Complicaciones;
Eventos adversos.

Keywords:

Pneumonia;
Mechanic ventilation;
Complications;
Adverse Events.

Correspondencia

Alejandra Anlehu Tello

Av. Gregorio Méndez, Tamulte de las Barrancas

86150 Villahermosa Tabasco, México.

E-mail: alejandra_ujat@hotmail.com

were no complications secondary to an infectious condition associated with mechanical ventilation. 50% of the causes of mechanical ventilation requirement were of traumatic origin, 30.56% in relation to respiratory pathology, 16.67% in relation to neurological pathology and 2.78% in cardiovascular pathology. In relation to the severity using the APACHE II scale, the predicted mortality was lower than that observed, for a cut-off point of 20 points, prevailing as the most frequent causes of mortality in ventilated patients of respiratory etiology. The APACHE II score showed an intermediate positive predictive value and an intermediate negative predictive value.

Conclusions: It was concluded that the requirement of mechanical ventilation is greater in relation to causes of traumatic origin, in comparison to causes of respiratory origin as reported in the reviewed publications. It was concluded that an APACHE II result ≥ 20 points corresponds to a much higher mortality. Likewise, it is concluded that the APACHE II system has a high sensitivity and low specificity to determine its diagnostic efficacy, which is comparable in multiple international studies.

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica es una forma de soporte ventilatorio temporal, no definitiva, que permite la recuperación del paciente, a medida que se recupera la función respiratoria.

Esta medida de soporte temporal posee múltiples efectos beneficiosos, los cuales derivan en la mejoría de la mecánica pulmonar, reducción del trabajo respiratorio e intercambio gaseoso (1).

Sin embargo, a pesar de la revolución que significó su introducción en el campo de la medicina, esta técnica también conlleva adversos que requieren de algoritmos y mecanismos para su identificación y prevención. Aunque esta técnica está destinada para su implementación en las unidades de cuidados intensivos, sin embargo, el manejo inicial de los pacientes críticos tiene lugar en los servicios de urgencias. Manejo que poco a poco, debido a falta de espacio en las unidades de cuidados intensivos, o por saturación de los servicios, ha requerido de su implementación en las áreas de observación de los servicios de urgencias en México. Por lo cual surge la necesidad de identificar adecuadamente las complicaciones asociadas a la asistencia ventilatoria por medio del uso del ventilador mecánico, desde el ingreso de los pacientes e iniciar los protocolos pertinentes para su manejo y prevención y así disminuir la morbilidad de los pacientes.

En 1973, por medio de un estudio prospectivo, Zwillich reportó un total de 400 complicaciones asociadas a ventilación mecánica en 354 pacientes consecutivos, mostrando una amplia gama de complicaciones que incluyen lesión del parénquima pulmonar, lesión de la vía aérea secundaria a la intubación, efectos adversos hemodinámicos debido a la ventilación de presión positiva, así como predisposición a la infección, siendo el primer estudio en reportar esta clase de eventos (2).

En el año 2011 se publicó un estudio multicéntrico en el que se implantó un programa de vigilancia para

detectar complicaciones de pacientes ventilados. Se incluyeron 600 pacientes que requirieron de ventilación mecánica.

En esta publicación se clasifican las complicaciones pulmonares en dos grupos de pacientes con ventilación mecánica, en condiciones asociadas al ventilador y condiciones de origen infeccioso asociadas al uso del ventilador (3).

Al mismo tiempo, el CDC (Centers for Disease Control and Prevention), de Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América, para poder identificar dichas complicaciones de manera integral y estadística, implementa el NHSN (National Healthcare Safety Network), un sistema de vigilancia basado en reportes en internet (4).

Debido a las limitaciones del programa, en el 2013 se añadió un nuevo programa específico al NHSN, denominado como "Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Asociados a Ventilación Mecánica", donde se introdujeron en la práctica clínica, los términos de Condición asociada a ventilación mecánica (CAVM) y Condición infecciosa asociada a ventilación mecánica (CIAVM), con el objetivo de identificar una amplia gama de afecciones y complicaciones que ocurren en pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica (5).

Cabe añadir que la mayor parte de las publicaciones se reportaban únicamente pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los primeros estudios realizados en relación a la estancia de pacientes con necesidad de ventilación mecánica en un departamento de urgencias se iniciaron en el año de 1993, cuando se reconoció la sobreesaturación de los servicios de urgencias y la necesidad de implementar cuidados críticos para el paciente con ventilación mecánica (6).

Bouadma y colaboradores en el año 2015 realizaron un estudio de cohortes, retrospectivo, tomando como referencia la base de datos OUTCOMEREA, proveniente de un estudio observacional, grupal de colaboración que incluye datos clínicos detallados en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos en Francia.

Se incluyeron pacientes que presentaron eventos adversos pulmonares relacionados con el uso del ventilador, utilizando las nuevas definiciones acuñadas por el CDC de Atlanta para clasificar los cuadros de NAVM (Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica), tomando en consideración los parámetros ventilatorios y el tiempo de estancia, así como eventos adversos no infecciosos (7).

La definición actual y central, propuesta por el CDC de Atlanta y la NHSN (National Healthcare Safety Network) desde el año 2013, hace referencia a los efectos adversos asociados a ventilación mecánica (EAAVM), los cuales pueden progresar a una condición asociada al uso de la ventilación mecánica (CAVM). Las CAVM están designadas para detectar eventos de deterioro respiratorio después de un periodo de estabilidad o mejoría. Para ser elegible para un EAAVM, el paciente debe demostrar por lo menos 48 horas de ajustes ventilatorios estables o mejorables, (fracción inspirada de oxígeno y presión positiva al final de la espiración mínimas) (8).

La condición asociada a ventilación mecánica (CAVM) se define como un aumento sostenido de los requerimientos de oxígeno en un paciente ventilado durante un período de 2 días. El requerimiento sostenido de oxígeno se define como un aumento en la presión positiva al final de la espiración (PEEP) mí-

nima de 3 cmH₂O o un aumento en la fracción mínima diaria de oxígeno inspirado (FiO₂) mayor o igual a 20 puntos por 2 días.

Para calificar como CAVM, el paciente debe haber tenido un mínimo de 2 días de ventilación mecánica con niveles de FiO₂ estables o decrecientes antes de los días de aumento de la oxigenación.

La progresión de CAVM a CIAVM (Condición infecciosa asociada a ventilación mecánica) depende del tiempo en relación con los requisitos del aumento de la FiO₂, que definen a una CAVM, los signos clínicos de infección y el tratamiento del paciente con antibióticos de amplio espectro. Los pacientes deben ser ventilados mecánicamente por un mínimo de 3 días y tener signos de infección en los 2 días previos o 2 días después del diagnóstico de CAVM. Además, el paciente debe tener fiebre (> 38°C), hipotermia (<36°C) o leucocitosis (>12,000 células / mm³) o leucopenia (<4000 células / mm³), así como el uso de antimicrobianos por un tiempo mayor o igual a 4 días.

En la nueva clasificación del evento asociado a ventilación mecánica (Figura 1), los pacientes que reúnen el criterio para CAVM y CIAVM son posteriormente caracterizados con el diagnóstico de NAVM, de acuerdo al tipo de evidencia disponible de la valoración del esputo.

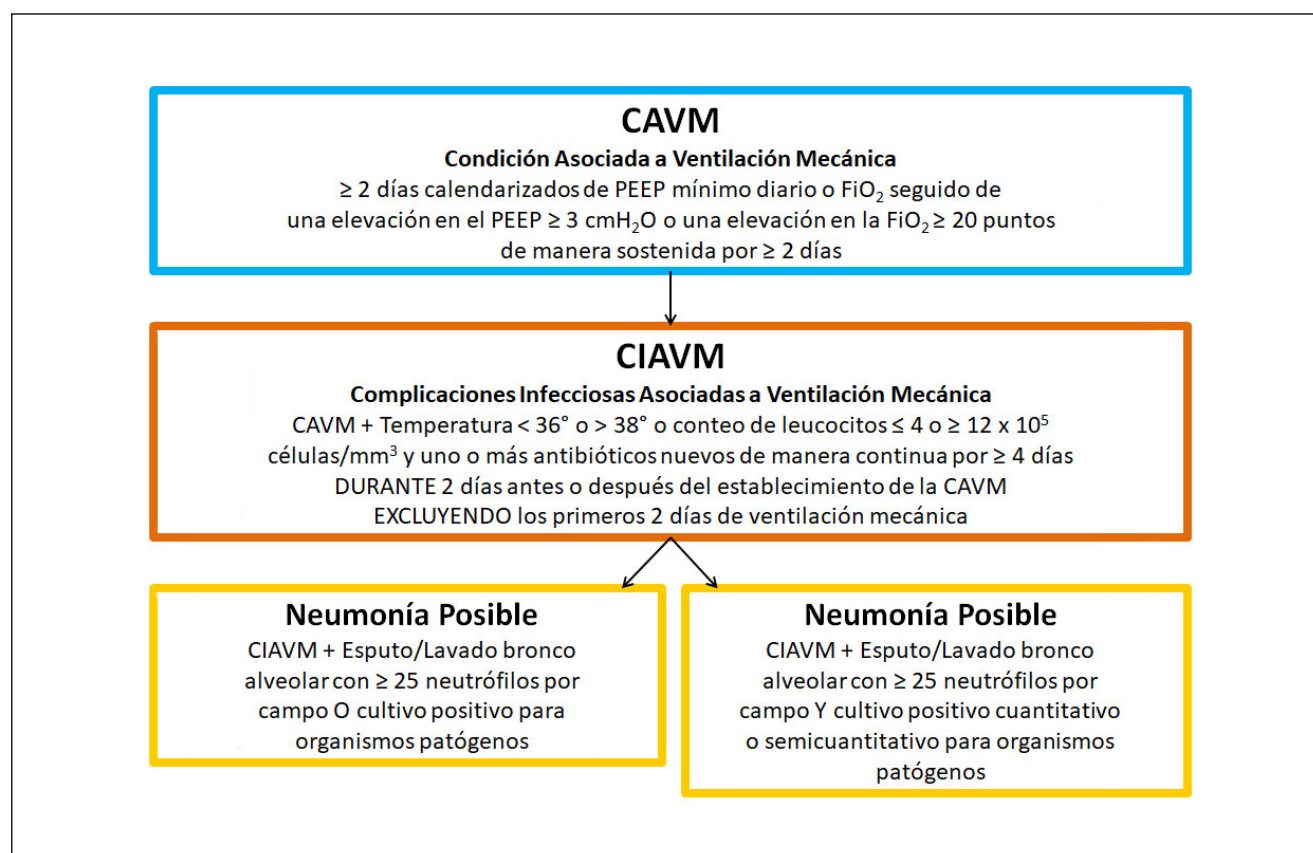


Figura 1. Descripción detallada de las complicaciones relacionadas con el ventilador, la cual está más estrechamente definida por cada nivel de acuerdo a las nuevas definiciones del CDC: CAVM, CIAVM, NAVM posible o probable.

La NAVM posible requiere de un análisis del esputo demostrando secreciones respiratorias purulentas, definidas con un conteo de neutrófilos mayor o igual a 25 neutrófilos y menor o igual a 10 células escamosas por campo de baja potencia, o bien un cultivo positivo cualitativo, semi cuantitativo o cuantitativo obtenido de los pulmones, bronquios o tráquea.

La NAVM probable requiere la presencia de secreciones purulentas y puntos de corte específicos para el número de unidades formadoras de colonias identificadas en el cultivo, que son determinadas por el nivel de la vía aérea de donde se obtuvo la muestra (9).

El presente trabajo de investigación tiene como finalidad realizar el análisis de complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en pacientes ingresados en el área de observación del servicio de Urgencias de un hospital de trauma de tercer nivel del sureste de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue cuantitativo, descriptivo, de corte transversal, para la descripción de complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en pacientes ingresados al área de observación del servicio de Urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, en Villahermosa, Tabasco, México, en el periodo de tiempo comprendido entre marzo de 2016 y marzo del 2018.

La muestra del estudio fue de 36 casos, pertenecientes a una revisión de 200 expedientes, de acuerdo con las definiciones propuestas por el CDC.

Se elaboró una base de datos con el paquete estadístico SPSS versión 22, donde se concentraron las siguientes variables: género, edad, las complicaciones pulmonares, las cuales fueron clasificadas de acuerdo a las definiciones establecidas por el CDC de Atlanta, Georgia, en CAVM y CIAVM para derivar en eventos posibles o probables de NAVM.

Se analizaron frecuencias absoluta y relativa, las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar) de las variables seleccionadas (edad y estancia hospitalaria).

De igual manera, se identificó la prevalencia por género y se estimó la frecuencia de condiciones asociadas al uso de ventilación mecánica, así como de complicaciones infecciosas pulmonares asociadas al uso de ventilación mecánica. Se determinó el grado de severidad de los pacientes ventilados por medio de la escala de puntuación APACHE II, determinándose la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba. Se tomaron en cuenta los cuartiles de distribución del APACHE

II de ingreso y se tomó el percentil 50 (mediana) como punto de corte. De acuerdo con este punto de corte, se consideraron positivos o negativos para los resultados.

La validez diagnóstica de la escala se analizó mediante la sensibilidad y especificidad. Se consideró positivo al APACHE II ≥ 20 puntos del paciente que falleció y negativo al APACHE II ≤ 19 puntos del paciente que falleció. Dicho procesamiento estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

La muestra del estudio fue de 36 expedientes clínicos, se analizaron las complicaciones pulmonares en los pacientes con ventilación mecánica que se encontraban en el área de observación del servicio de urgencias, en el periodo de tiempo comprendido entre marzo del 2016 y marzo del 2018.

El 77.78% de la muestra fueron hombres y el 22.22%, mujeres. La edad mínima fue de 18 años, la media fue de 41 años, y máximo 83 años.

La distribución de complicaciones clasificadas como condición asociada a ventilación mecánica, se identificaron: neumotórax un 11.11%, atelectasia 8.33%, derrame pleural 5.56%, edema pulmonar 2.78% y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda 2.78%

Presentaron complicaciones asociadas a neumonía posible un 52.78%, complicaciones asociadas a neumonía probable un 33.33%, no presentaron complicaciones secundarias a condición infecciosa asociada a ventilación mecánica un 13.89%.

En relación a las causas que establecieron la aplicación de ventilación mecánica en los pacientes ingresados en el área de urgencias se encontró: patologías de índole traumáticas un 50%, patología respiratoria el 30.56%, patologías neurológicas un 16.67%, patología cardiovascular un 2.78%.

La media de tiempo de conexión al ventilador mecánico corresponde a 4.53 días, siendo el mínimo 1 día y el máximo 11 días de estancia dentro del área de observación del servicio de urgencias.

Se obtuvo la puntuación del Sistema APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), durante el ingreso de los pacientes al servicio de urgencias, encontrando que de la media corresponde a 20.69 puntos, siendo el puntaje mínimo de los pacientes durante su ingreso de 10 y el máximo de 34.

Se obtuvo la tasa predecible de mortalidad de acuerdo con el resultado de la puntuación del Sistema APACHE II durante el ingreso de los pacientes. Dicha medida fue del 36%, siendo el porcentaje mínimo de la

tasa predecible de mortalidad de los pacientes durante su ingreso del 10% y el máximo de 76%.

Durante el egreso de los pacientes del servicio de urgencias, la media corresponde a 33%, siendo el porcentaje mínimo de la tasa predecible de mortalidad de los pacientes durante su egreso del 5% y el máximo de 77%.

En el estudio se reportaron 5 pacientes que fallecieron, debido a complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica. Ello representó el 13.89% de la muestra de estudio.

En base a los resultados de la puntuación APACHE II de ingreso, se mostró un punto de corte de 20.69 puntos, (percentil 50), que se tomó como referencia para considerar positivo al APACHE II inicial ≥ 20 puntos de los pacientes que fallecieron y negativo al APACHE II de ingreso ≤ 19 puntos de pacientes que fallecieron.

Considerando lo anterior, el APACHE II al ingreso en el grupo con ≥ 20 punto correspondió al 100%, para un total de 5 pacientes.

El mayor número de pacientes que fallecieron, se presentó en el grupo de APACHE II de ingreso entre 26 y 30 puntos, con 3 pacientes y una mortalidad observada del 60%.

El sistema predictivo APACHE II aplicado al inicio de la ventilación mecánica, reporta una alta sensibilidad del 77.80% una especificidad baja del 22.22%, un valor predictivo positivo del 50% y un valor predictivo negativo intermedio del 50%. Se observó una relación importante de la mortalidad de acuerdo con los valores de ingreso, con un APACHE II ≥ 20 puntos, siendo predictivo de mortalidad en la muestra estudiada.

DISCUSIÓN

Se observó que la frecuencia de condiciones asociadas al uso de ventilación mecánica es comparable con lo reportado en la literatura.

En un estudio retrospectivo realizado en 2 unidades de cuidados intensivos del sistema de salud de hospitales de veteranos en Orlando, Florida en Estados Unidos de América, se revisaron 280 casos, y utilizaron el algoritmo de eventos adversos asociados al uso de ventilación mecánica del CDC de Atlanta.

Los autores reportaron que del 45% de los casos de neumonía, el 95% presentó eventos de neumonía probable y solo el 5% presentó eventos de neumonía posible. Este porcentaje es mayor en comparación del estudio realizado en el centro de traumatología de tercer nivel (10).

En un estudio prospectivo de cohortes, realizado en el 2002 por Esteban y colaboradores, reportaron que la duración de ventilación mecánica se encontraba entre 2 y 7 días, siendo la media de 5.9 días. La tasa de mortalidad reportada en los pacientes con ventilación mecánica invasiva fue del 14.3%. En relación al presente estudio, se reportó que la duración de la ventilación mecánica era entre 1 y 11 días, siendo la media 4.53 días.

La tasa de mortalidad de los pacientes con ventilación mecánica invasiva fue del 13.89%. Dichos datos son similares entre ambos estudios y lo reportado en la literatura (11).

En base a los resultados de la puntuación APACHE II de ingreso del presente estudio, se demostró un punto de corte de 20.69 puntos, (percentil 50), el cual se tomó como referencia para considerar positivo al APACHE II inicial ≥ 20 puntos de los pacientes que fallecieron y negativo al APACHE II de ingreso ≤ 19 puntos de pacientes que fallecieron. Considerando lo anterior, el APACHE II de ingreso en el grupo con ≥ 20 punto correspondió al 100%, para un total de 5 pacientes. El mayor número de pacientes se presentó en el grupo de APACHE II de ingreso entre 26 a 30 puntos, con 3 pacientes y una mortalidad observada del 60%. La presente investigación coincide con lo reportado en la literatura, que a mayor puntuación del APACHE II de ingreso, aumenta la tasa de mortalidad de los pacientes, incrementando este pronóstico con escala de APACHE II inicial por encima de 20 puntos (12).

El sistema predictivo APACHE II aplicado al inicio de la ventilación mecánica en este estudio presentó una sensibilidad del 77.80% y una especificidad baja del 22.22%, aunque existió una relación importante de la mortalidad con los valores de la escala. Una puntuación de APACHE II al ingreso ≥ 20 puntos fue predictivo de mortalidad, de acuerdo con lo reportado en otras publicaciones.

Se observó que la mortalidad predicha fue menor que la observada, para un punto de corte de 20.69 puntos, predominando como causa más frecuente de mortalidad en pacientes ingresados las causas respiratorias. En ambos estudios se observó una alta sensibilidad y una baja especificidad.

CONCLUSIONES

En el departamento de urgencias se reciben de manera diaria pacientes críticos que requieren de soporte mecánico ventilatorio. Dichos pacientes deben recibir tratamiento para estabilizar su condición aguda y posteriormente ser derivados a una unidad de cuidados intensivos. En este estudio se observó que las complicaciones pulmonares asociadas al uso de ventilación mecánica coinciden con las reportadas en la literatura

internacional en unidades de cuidados intensivos. No existen publicaciones a nivel internacional que reporten complicaciones pulmonares en población adulta en el área de observación de un servicio de urgencias.

Actualmente en México no se han implementado las nuevas definiciones de neumonía asociada a ventilación mecánica, en relación con eventos adversos presentados durante la estancia del paciente, por lo cual es recomendable incluir protocolo de control y prevención de eventos adversos en pacientes con asistencia mecánica ventilatoria.

De igual manera no se cuenta con un sistema de vigilancia nacional para el seguimiento de las complicaciones pulmonares asociadas al uso de ventilación mecánica. Uno de los sesgos de este trabajo de investigación fue que los expedientes clínicos que se encontraban incompletos o faltantes no fueron incluidos en el estudio.

Se concluyó que el requerimiento de ventilación mecánica en relación a causas de origen traumático es mayor que en las causas de origen respiratorio como se reportan en las publicaciones internacionales, para los pacientes que ingresan en el servicio de urgencias.

De igual manera se concluye que la principal complicación pulmonar asociada al uso de ventilación mecánica es la neumonía asociada a ventilación mecánica, del tipo probable.

Son escasas las publicaciones internacionales que emplean las nuevas definiciones del CDC de Atlanta en relación a la identificación de los cuadros de neumonía asociada al uso de ventilación mecánica.

La tasa de eventos adversos asociados a ventilación mecánica fue menor que la reportada en estudios retrospectivos previos. Sin embargo, a diferencia de estos estudios, todos fueron reportes de pacientes ingresados en el área de observación de un servicio de urgencias. Esto determina la necesidad de iniciar de manera temprana protocolos de identificación y clasificación desde el ingreso de los pacientes al ámbito hospitalario.

Se concluyó que el sistema predictivo APACHE II utilizado en los pacientes que requieren el uso de ventilación mecánica en el servicio de urgencias, puede ser una herramienta adecuada para determinar el grado de severidad, estableciendo que un resultado de APACHE II ≥ 20 puntos corresponde a una mortalidad más elevada. De igual manera se concluyó que el sistema APACHE II cuenta con una sensibilidad moderada y baja especificidad para determinar su eficacia diagnóstica, similar a lo reportado en la literatura, por lo que podría ser recomendable su aplicación para determinar el grado de severidad.

En conclusión, este estudio es uno de los primeros dirigido a población de pacientes adultos en un área de

urgencias, realizando la obtención retrospectiva de datos para determinar la causa y prevalencia de eventos adversos asociados al uso de ventilación mecánica y utilizando las definiciones del CDC de Atlanta, ya que este tipo de complicaciones acarrearán una alta morbilidad y su prevalencia puede presentarse como indicador de calidad. Por todo ello, se considera de importancia monitorizar la prevalencia y evolución de esta clase de eventos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos G, Benito V. Fundamentos de la ventilación mecánica, 2012; 1ª Edición, Maré Medica Books.
2. Zwillich C, Pierson D, Creagh E, et al. Complications of assisted ventilation. A prospective study of 354 consecutive episodes. *Am J Med.* 1987; 3: 119-33, doi: 10.1016/0002-9343(74)90440-9
3. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, et al. Multicenter Evaluation of a Novel Surveillance Paradigm for Complications of Mechanical Ventilation. *PLoS ONE.* 2011;6(3): e18062, doi: 10.1371/journal.pone.0018062
4. Klompas M. Complications of Mechanical Ventilation The CDC's Surveillance Paradigm. *New engl Journal med,* 2013; 368: 16, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1300633>
5. Dudeck M, Weiner L, Allen K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2012, Device-associated Module. *Am J Infect Control,* 2012; 41: pp 1148- 66, doi: 10.1016/j.ajic.2013.09.002
6. Fromm R, Gibbs L, McCallum W, et al. Critical care in the emergency department: a time based study. *Crit Care Med.* 21 (7), pp 970-6, doi: 10.1097/00003246-199307000-00009
7. Bouadma L, Sonnevile R, Garrouste M, et al. Ventilator-Associated Events: Prevalence, Outcome, and Relationship With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med,* 2015; 43: (9): pp 1798-806, doi: 10.1097/CCM.0000000000001091
8. Cocoros N, Klompas M. Ventilator-Associated Events and Their Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30: (4): pp 887-908, doi: 10.1016/j.idc.2016.07.002
9. Spalding M, Cripps M, Minshall C. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin.* 2017; 33: (2): pp 277 - 292. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.009
10. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287(3):345-355. doi:10.1001/jama.287.3.345

11. Grano J. Ventilator associates complications in the Mechanically Ventilated Veteran, College of nursing in the University at the University of Central Florida, 2013;2 (2), pp 34 – 45.
12. Pérez C, Suárez M, Valdés S, et al. Valoración del APACHE II inicial como predictor de mortalidad en pacientes ventilados. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencia. 2017; 16 (2), pp 80-92.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Azuara Jiménez H, Anlehu Tello A. Complicaciones pulmonares en pacientes con ventilación mecánica en un departamento de urgencias. Actual Med. 2020;811(105):167-173. DOI: 10.15568/am.2020.811.or03

REPERCUSIÓN DE LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL ASISTENCIAL

IMPACT OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN A SECOND LEVEL HOSPITAL

Merino-Coy, Gabriela¹; Gómez-Hervás, Javier²; Merino-Gálvez, Esteban³

¹ Facultad de Medicina. Universidad Católica San Antonio. Guadalupe de Maciascoque, Murcia. España.

² Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Rafael Méndez. Lorca. España.

³ Cátedra de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad Católica San Antonio. Guadalupe de Maciascoque, Murcia. España.

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Rafael Méndez. Lorca. España

Recibido: 08/09/2020 | Revisado: 11/09/2020 | Aceptado: 11/11/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.or04

Actual Med. 2020; 105(811): 174-181

Original

RESUMEN

Objetivo: Conocer la repercusión de la enfermedad en un hospital de segundo nivel asistencial, cuáles son los signos y síntomas que presentan los pacientes ingresados, cuáles son los tratamientos habitualmente administrados y a cargo de que servicios ingresan.

Material y métodos: Estudio observacional realizado sobre la población que acudió al servicio de Urgencias del Hospital Rafael Méndez de Lorca entre el 1 de enero del 2011 y el 31 de diciembre del 2019 con diagnóstico de mononucleosis infecciosa. Obtenida la muestra se recogieron las variables tanto clínicas como analíticas necesarias de las historias clínicas.

Resultados: 600 pacientes acudieron a urgencias con diagnóstico clínico de mononucleosis infecciosa, lo que supone una incidencia de 0,4 casos por 1000 habitantes/año. La tasa de ingreso fue de 0,026/1000 habitantes con una edad media de 16.8 ± 9.26 años, siendo el 57,1% mujeres. La serología fue positiva para Epstein-Bar en 29 pacientes, positiva para citomegalovirus en 1 paciente y negativa para ambos en 12 pacientes. Los síntomas más frecuentemente presentados fueron fiebre (66,7%), odinofagia (73,3%) y disfagia (62,7%). Se observó alteración de las enzimas hepáticas en un 81,6%. Los ingresos fueron realizados por medicina interna (44,4%), otorrinolaringología (33,3%) y pediatría (16,7%). El 55.5% (25) de los pacientes, estaba en tratamiento con antibióticos en el momento del ingreso.

Conclusión: La mononucleosis suele cursar con cuadros leves con bajas tasas de ingreso hospitalario. La astenia ha mostrado ser, de forma significativa, un síntoma ligado a la mononucleosis por VEB en nuestra muestra. La neutropenia, la trombocitopenia y la elevación de las transaminasas son los rasgos analíticos más distintivos de la mononucleosis infecciosa por VEB en nuestra muestra. La formación de los médicos de atención primaria sería útil para evitar el uso de antibióticos innecesarios.

ABSTRACT

Objective: To know the impact of the disease in a second level care hospital, which are the signs and symptoms shown by infected patients, which are the treatments usually administrated and which services are admitted.

Material and methods: Retrospective descriptive analytical study among the population attending the Emergency service of Rafael Méndez Hospital of Lorca between January 1st 2011 and December 31st 2019 with an infectious mononucleosis diagnosis. Once the sample was obtained, the necessary clinical and analytical variables were collected from the clinical records.

Results: 600 patients attended to the emergency service with a clinical diagnosis of infectious mononucleosis, which supposes an incidence of 0.4 cases each 1000 habitants per year. 42 patients with a middle age from 16.8 ± 9.26 years old were included, being 57.1% women. The serology for

Palabras Clave:

Mononucleosis Infecciosa; Esplenomegalia; Virus de Epstein-Barr; Astenia.

Keywords:

Infectious mononucleosis; Splenomegaly; Epstein-Bar virus; Asthenia.

Correspondencia

Esteban Merino Gálvez

Universidad Católica San Antonio. Av. de los Jerónimos, 135.

Guadalupe de Maciascoque · 30107 Murcia, España.

E-mail: estebanmerinogalvez@gmail.com

Epstein-Bar was positive on 29 patients, positive for cytomegalovirus on 1 patient and negative for both on 12 patients. The most frequent symptoms presented were fever (66.7%), odynophagia (73.3%) and dysphagia (62.7%). The alteration of the hepatic enzymes was observed on an 81.6%. Admission were made by internal medicine (44.4%), otorhinolaryngology (33.3%) and paediatrics (16.7%). The 55.5% (25) of patients was following a treatment with antibiotics at the moment of the admission.

Conclusion: Mononucleosis usually presents mild symptoms and low rates of hospital admission. Asthenia has showed, in a significant way, a symptom linked to EBV mononucleosis. Neutropenia, thrombocytopenia, and elevated transaminases are the most distinctive laboratory features in EBV infectious mononucleosis. Training of primary care physicians would be useful in order to avoid the use of unnecessary antibiotics

INTRODUCCIÓN

Mononucleosis infecciosa (MI) es el término con el que Sprunt y Evans, en 1920, denominaron a una enfermedad infecciosa aguda caracterizada por fiebre, faringitis y linfadenopatías cervicales, acompañada por la presencia de grandes linfocitos atípicos en sangre periférica (1,2). Es también conocida como fiebre glandular o “enfermedad del beso”. El 90% de los casos son causados por la infección primaria del virus de Epstein-Barr (EBV) (3), siendo el segundo agente causal más común el citomegalovirus (CMV), que causa entre el 5 y el 16% de los casos (2,4). Otros agentes que deben ser tenidos en cuenta en el diagnóstico diferencial son la toxoplasmosis, el herpesvirus humano 6 (HHV-6), el herpesvirus humano 7 (HHV-7), los adenovirus, la rubéola, el virus del herpes simple (VHS), el virus de la influenza/parainfluenza, los rinovirus, los coronavirus o la infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2,5).

El virus de Epstein-Barr, es un virus ADN perteneciente a la familia de los Herpesviridae, designado formalmente como herpesvirus humano 4 (HHV-4). La infección por EBV está mundialmente extendida y se estima que más del 90% de la población adulta ha sido infectada y posee anticuerpo para el virus. Generalmente se adquiere a través de familiares o personas cercanas, por el contacto de las secreciones orales. Presenta dos picos de incidencia, uno durante la infancia y un otro en la adolescencia o adultez temprana. La infección en los niños suele pasar clínicamente desapercibida. Sin embargo, con el aumento de los estándares de higiene en el mundo desarrollado, la infección primaria se retrasa cada vez más, hasta la segunda o tercera década de la vida. Esto puede conducir a un cuadro de MI, cuyos síntomas varían de leves a graves, que puede tardar entre una y seis semanas en resolverse. La proporción de infecciones primarias tardías que presentan síntomas varían de un 25% a más de un 80% según diferentes informes, lo que probablemente se deba a las diferencias en rigor del seguimiento y la monitorización clínica. Los factores que determinan si la infección primaria por EBV es asintomática o se presenta como MI no se conocen bien, aunque parece claro que la edad a la

que se adquiere el virus es importante. Así pues, los adolescentes y adultos jóvenes presentan más riesgos que los niños de desarrollar el cuadro clínico (1,6).

La MI suele ser diagnosticada de manera clínica, basando el diagnóstico en los signos y síntomas característicos de la enfermedad, que incluyen linfadenopatía, fiebre, odinofagia y astenia. Sin embargo, la sola presencia de dichos signos y síntomas no proporciona un diagnóstico definitivo. Para llevar a cabo dicho diagnóstico, se utilizan diversos test serológicos, como son la detección de anticuerpos heterófilos o de anticuerpos IgM para los antígenos de la cápsida viral (VCA) (6,7). Las pruebas de anticuerpos heterófilos, que fueron descritas por Paul y Bunnell en 1932, se utilizan en el diagnóstico tanto de niños como de adultos. La infección primaria por EBV induce la actividad de estos anticuerpos circulantes (IgM) dirigidos contra antígenos virales que reaccionan de forma cruzada con antígenos encontrados en glóbulos rojos de diferentes mamíferos, como la oveja y el caballo. Un título mayor o igual a 40 es diagnóstico de infección aguda por EBV en un paciente con sintomatología compatible. Para hacer un diagnóstico definitivo de infección por EBV se utiliza la prueba de detección de anticuerpos IgM e IgG específicos contra antígenos de la cápsida viral (VCA). Las respuestas de IgM para VCA se detectan en más del 90% de los pacientes con diagnóstico clínico de MI y suelen desaparecer en 8 a 12 semanas, por lo que es útil para detectar la infección aguda. El anticuerpo IgG contra VCA se utiliza para evaluar la exposición previa al virus, pero no es útil para el diagnóstico de la infección aguda, ya que sus títulos se elevan más tarde, alcanzando su pico máximo después de la respuesta de la IgM, meses más tarde del inicio de los síntomas de MI, aunque persisten a niveles reducidos de por vida (6-8).

La infección por EBV (ya sea sintomática o asintomática) se ha asociado con una gran cantidad de afecciones neoplásicas y autoinmunes, según lo revisado por Odumade et al. (9). En términos de infección sintomática por EBV, un historial de mononucleosis infecciosa es un factor de riesgo importante para el linfoma de Hodgkin, así como para la esclerosis múltiple. La razón por la cual estas enfermedades y la infección primaria sintomática por EBV están relacionadas no

se conoce. Una explicación plausible que vale la pena explorar es que los factores genéticos y/o ambientales del huésped para la gravedad de la infección primaria por EBV y el linfoma de Hodgkin o la esclerosis múltiple son los mismos (9).

El desarrollo de una vacuna sería un paso fundamental para el control de la infección primaria y sus consecuencias. Se han efectuado estudios dirigidos a provocar respuesta inmune frente a la subunidad gp350 adyuvante y gp350 vectorizada y se ha conseguido dicha respuesta con seguridad y tolerabilidad en adultos jóvenes (10).

El objetivo de este estudio es conocer la epidemiología de la infección en el área III de salud de la Región de Murcia, y estudiar los casos sintomáticos para conocer los hallazgos clínicos y analíticos que más frecuentemente llevan a los pacientes a requerir de ingreso hospitalario, cuáles son los tratamientos habitualmente administrados y cuál es la duración de dicho ingreso hospitalario.

El estudio se realizó respetando los principios y normas éticas básicas que tienen origen en la actual revisión de Fortaleza, Brasil celebrada en 2013 de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial y el Convenio de Oviedo.

La información utilizada para el estudio se gestionó siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los Derechos Digitales, así como en su normativa anterior, (Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal) y la Ley 41/2002, del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Todos los datos e información en relación a pacientes o a su participación en este estudio, serán considerados estrictamente confidenciales.

El presente proyecto de investigación fue evaluado favorablemente por la Comité de Ética y de Investigación del Hospital Rafael Méndez.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio observacional para analizar la repercusión de la MI el Hospital Universitario Rafael Méndez de Lorca en la Región de Murcia. Este hospital proporciona atención médica a la población del área III de salud de la Región de Murcia, en la que se incluyen Lorca, Águilas, Totana, Puerto Lumbreras y Aledo. La población media en el periodo de estudio ha sido de 178.129 habitantes (11). Las variables a analizar constan en la tabla 1.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias Hospitalarias durante el periodo comprendido entre 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2019 y cuyo diagnóstico al alta contuviese los términos “mononucleosis”, “mononucleósico”, “Epstein-Barr” o acrónimos y “citomegalovirus” o acrónimos.

De estos pacientes, se seleccionaron aquellos que requirieron ingreso hospitalario, confeccionando una hoja de recogida de datos ad hoc y se revisaron las historias clínicas tanto físicas como las incluidas en los registros informáticos. Los datos se trasladaron a tablas de Excel para su correcto tratamiento y depuración de posibles errores.

Los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS (versión 25.0), utilizando el software para la descripción de frecuencias, tablas de contingencia para variables cualitativas analizando su significación con el test de chi cuadrado y comparación de medias mediante el test de t de student. Se consideró el punto de corte (p) de significación estadística inferior a 0.05.

RESULTADOS

El número de pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Rafael Méndez en el periodo comprendido entre el año 2011 y el 2019 con el diagnóstico clínico de síndrome mononucleósico fue de 600, lo que proporciona una incidencia media de consulta hospitalaria por síndrome mononucleósico de 0,4 casos por 1000 habitantes. De los 600, el 53,2% fueron de sexo masculino y el resto femenino. La edad media fue de 17,3 años, con una desviación típica de 11,2 años.

La evolución por años ha sido irregular con una media por año de 67 casos, con un máximo de 84 casos en 2011 y un mínimo de 55 en el año 2012 (Gráfica 1). Los casos muestran una agrupación estacional predominando en los meses cálidos con un máximo en mayo y un mínimo en diciembre (Gráfica 2).

Se verificó el diagnóstico serológico en el 31,8% de los casos mediante el test de Paul Bunnell o VCA IgM. La sintomatología de sospecha fue en un 68,2% la presencia de un síndrome mononucleósico con fiebre, amigdalitis y adenopatías cervicales. En un porcentaje menor existieron pacientes con síntomas predominantes como faringoamigdalitis, fiebre aislada, exantema o alteraciones en las enzimas hepáticas.

La procedencia de los pacientes fue mayoritaria del municipio de Lorca 73,3%, seguido de Águilas 15,7%, Puerto Lumbreras 7,3 y Totana 2,3%. El 80,3% fueron atendidos por Médicos del servicio de Urgencias Hospitalarias, 14,3% por el servicio de Pediatría y un 5,3% por el servicio de Otorrinolaringología.

VARIABLE	TIPO	VALOR
Edad	Cuantitativa discreta	
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer
Año de ingreso	Cuantitativa discreta	
Mes de ingreso	Cualitativa nominal	
Motivo de consulta en urgencias	Cualitativa nominal	
Fiebre	Cuantitativa discreta	
Odinofagia	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Disfagia	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Astenia	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Adenopatías cervicales	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Exudado faríngeo	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Exantema	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Valores de GOT	Cuantitativa continua	
Valores de GPT	Cuantitativa continua	
Valores de bilirrubina total	Cuantitativa continua	
Recuento de eritrocitos	Cuantitativa discreta	
Recuento de leucocitos	Cuantitativa discreta	
Recuento de neutrófilos	Cuantitativa discreta	
Recuento de monocitos	Cuantitativa discreta	
Recuento de plaquetas	Cuantitativa discreta	
Hepatomegalia	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Esplenomegalia	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Días de evolución del cuadro	Cuantitativa discreta	
Resultado del Paul-Bunnell	Cualitativa dicotómica	Positivo/negativo
VCA IgM para VEB	Cualitativa dicotómica	Positivo/negativo
VCA IgM para CMV	Cualitativa dicotómica	Positivo/negativo
Servicio médico a cargo del paciente durante el ingreso	Cualitativa nominal	ORL/ Medicina Interna/ Pediatría
Complicaciones	Cualitativa nominal	
Antibioterapia previa	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Revisiones tras el alta	Cuantitativa discreta	
Tratamiento con AINES	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Tratamiento con corticoides	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Tratamiento con metamizol	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Tratamiento con paracetamol	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente
Tratamiento con antibióticos	Cualitativa dicotómica	Ausente/presente

Tabla 1. Variables analizadas en el estudio.

De los 600 pacientes, se ingresaron un total de 45 casos con el diagnóstico clínico de mononucleosis sin otro diagnóstico de presunción, de los cuales se excluyeron 3 casos por no poder verificar su historial clínico, por lo que se obtuvo una incidencia en los ingresos de 0,026/1000 habitantes/año. Por años, hubo un pico significativo en los ingresos en el año 2017 con un 25,6% del total de ingresos, frente a un mínimo del 4,7% en 2014 (Gráfica 1). Por meses presenta un máximo de incidencia en diciembre y mayo (Gráfica 2).

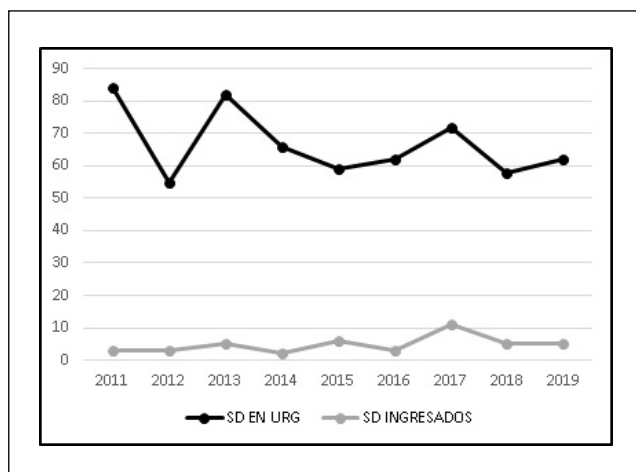


Figura 1. Distribución de los pacientes por año en el que consultaron con síndrome mononucleósico en Servicio de Urgencias Hospitalarias (SD EN URG) vs pacientes ingresados por síndrome mononucleósico (SD INGRESADOS).

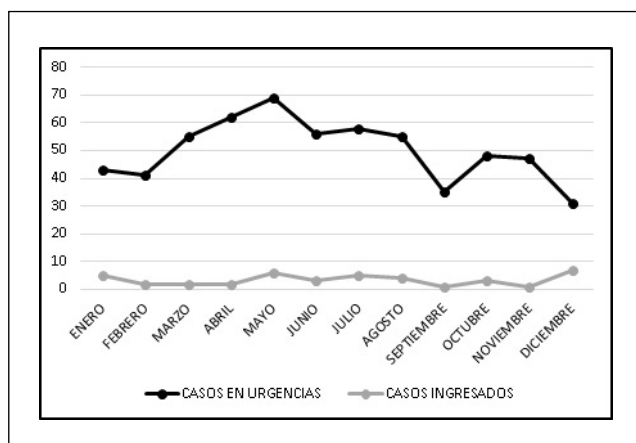


Figura 2. Distribución de los pacientes por mes en el que consultaron con Sd. Mononucleósico en Servicio de Urgencias Hospitalarias (CASOS EN URGENCIAS) vs pacientes ingresados por Sd. Mononucleósico (CASOS INGRESADOS).

La distribución por sexos de los pacientes ingresados fue del 57,1% para el sexo femenino y del 42,9% para el masculino, con una media de 5 casos por año. La edad media fue de 16,8 años con un máximo de 51 y un mínimo de 2 años. La evolución media previa al ingreso fue de 9,59 días.

En los ingresos se obtuvo una serología positiva para Paul Bunell en 23 casos, Epstein Barr con VCA IgM positivo en 29 casos, 1 caso positivo para Citomegalovirus y 12 negativos para todas las anteriores. Los motivos más frecuentes de consulta en el servicio de urgencias fueron odinofagia (55%) y fiebre (35%), siendo otros síntomas adenopatías cervicales, exantema o amigdalitis de evolución tórpida (Gráfica 3), tanto para los pacientes con Epstein Barr como para los pacientes.

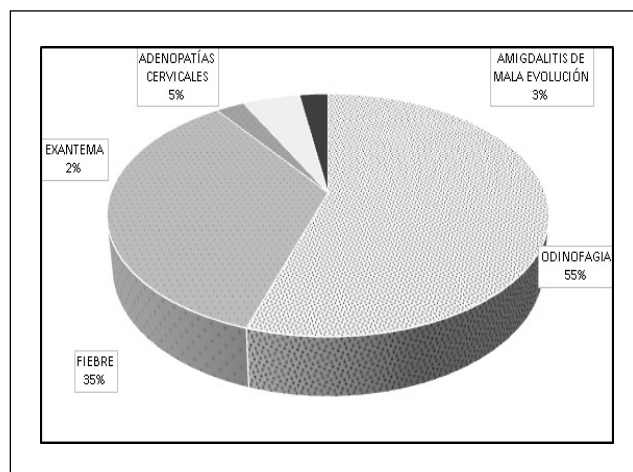


Figura 3. Signos y síntomas de consulta de los pacientes ingresados por síndrome mononucleósico.

DISCUSIÓN

La presencia de MI asociada a EBV es mucho más común en adolescentes y adultos que en los niños. Solo el 19% de nuestros pacientes tenían una edad igual o inferior a 12 años. Estos hallazgos son compatibles con el conocimiento clásico, que informa de la baja frecuencia de infecciones sintomáticas por EBV en este grupo de edad, en la que la clínica suele ser más larvada, llegando incluso a ser asintomática (12). También podría estar relacionado con un infradiagnóstico de EBV en los niños, ya que se ha estimado que durante el curso de la infección, entre el 85%-90% de los adultos dieron positivo para las pruebas de detección rápida (monospot), y hasta un 50% dio positivo para anticuerpos heterófilos en la primera semana. Sin embargo, la tasa de detección en los niños se estimó entre un 10-30% en los menores de dos años y del 50% entre los dos y los cinco años (13,14). Así mismo, los adolescentes y adultos jóvenes mostraron la tasa de ingreso más alta, siendo de un 73,8% los pacientes ingresados con edades comprendidas entre los 13 y los 23 años.

Según Barfour *et al.* (1) los signos y síntomas más frecuentes son: dolor de garganta (95%), adenopatías cervicales (80%), fatiga (70%), síntomas de vías respirato-

rias altas (65%), cefalea (50%), disminución del apetito (50%), fiebre (47%) y mialgia (45%). En nuestros pacientes los hallazgos físicos más comunes fueron la fiebre, la odinofagia y disfagia, y las adenopatías cervicales.

La presencia de hepatomegalia y esplenomegalia se evaluó mediante examen físico y ecografía abdominal. Debido a la variedad de especialistas que están a cargo de los ingresos de estos pacientes, es posible que las tasas sean en realidad más altas, ya que los ingresos a cargo del servicio de otorrinolaringología no solían contar con un examen abdominal en la historia clínica, ni tampoco con pruebas de imagen. Esto nos lleva a pensar que el abordaje de esta patología no tiene unidad de criterio a la hora de su diagnóstico.

La leucocitosis y la linfocitosis fueron los hallazgos de laboratorio encontrados más frecuentemente, en concordancia con la literatura (1,4). La trombocitopenia estuvo presente en un 16,7% de los pacientes, cifras más bajas que en la literatura, que sitúa las tasas de trombocitopenia leve entre un 25-50%. La presencia de trombocitopenia podría estar justificada por la existencia de una esplenomegalia, siendo los resultados para la misma estadísticamente significativos (5).

Los casos de neutropenia en nuestros pacientes se situaron en el 12,5% (15). La neutropenia severa ocurre en aproximadamente un 3% de los casos. En nuestros pacientes la presento solo uno, lo que equivale al 2,2%.

De acuerdo con las historias clínicas de los pacientes ingresados, un 61,9% recibió antibiótico previo al ingreso, siendo el más utilizado la amoxicilina o la combinación amoxicilina/ácido clavulánico que se utilizó en un 84,6% de las ocasiones. Desde nuestro punto de vista, esto puede indicar el poco peso que se le da a la mononucleosis como diagnóstico diferencial en las faringoamigdalitis.

Según Balfour *et al.* (16) la aparición de rash en los pacientes con MI, se ha asociado a la toma de derivados de la penicilina, debido, posiblemente a una hipersensibilidad transitoria producida por el virus. Sin embargo, no hemos observado una asociación estadísticamente significativa en nuestros pacientes. Esto puede ser debido falta de información en las historias clínicas. Observamos también la aparición de exantema en un 22% de los casos, siendo la asociación de este síntoma con la astenia, estadísticamente significativa.

En 2017 se registró el mayor número de casos que precisaron de hospitalización, lo que puede ser debido a un foco epidémico.

Existe una gran variedad de complicaciones debidas a la infección por EVB. Las complicaciones agudas más graves son la rotura esplénica y la obstrucción de la vía aérea superior, que se estiman en un 0,1-0,5% y 1-3,5% respectivamente de los casos de MI (15). Ninguna de estas dos complicaciones fue observada en nuestros pacientes. Sin embargo, sí pudimos observar un caso de neutropenia severa, una complicación rara pero descrita en la literatura.

El EVB puede causar complicaciones a largo plazo. De hecho, se estima que está relacionado con el 1% de los cánceres a nivel global, en especial con el linfoma de Hodgkin, el linfoma de Burkitt, el cáncer nasofaríngeo y el cáncer gástrico (17). Desafortunadamente, no disponíamos de los datos ni los medios para hacer un seguimiento de los pacientes a más largo plazo.

Actualmente no existe un tratamiento específico aceptado para la mononucleosis infecciosa. El efecto antiviral del aciclovir y el valaciclovir se ha demostrado in vivo, pero no ha mostrado un beneficio clínico significativo. Ninguno de los pacientes de nuestro estudio fue tratado con fármacos antivirales. Los corticoides se usan frecuentemente para tratar las complicaciones inflamatorias, como la obstrucción de vías respiratorias, o los fenómenos autoinmunes, como la anemia y la trombocitopenia, y muchos de los pacientes estudiado recibieron tratamiento de los mismos. Sin embargo, el uso de los corticosteroides es controvertido, ya que puede afectar a la eliminación de la carga viral, retrasando así la curación de la enfermedad (5).

El estudio tiene algunas limitaciones debido a su diseño observacional. Solo se pudieron evaluar aquellos casos en los que el diagnóstico al alta incluyera alguna de las palabras seleccionadas, y solo se pudieron evaluar aquellos casos que precisaron de ingreso hospitalario. Además, solo disponíamos de los datos de paciente de 2011 en adelante, por lo que observar las complicaciones más tardías de la infección no fue posible.

Necesitamos estudios para valorar cuáles son los pacientes susceptibles de desarrollar cuadros graves o cual es la evolución oligosintomática de algunos pacientes en concordancia con un virus de la familia herpes y también se necesita investigar una vacuna para este virus con potencial morbilidad extremadamente grave.

CONCLUSIONES

La mononucleosis suele cursar con cuadros leves. La incidencia de ingreso por síndrome mononucleósico en nuestra población es de 0,026/1000 habitantes/año. La evolución media de la sintomatología previa al ingreso fue de 9,59 días.

El síntoma más frecuente fue la odinofagia (55%) y la fiebre (35%). La astenia ha mostrado ser, de forma significativa, un síntoma ligado a la mononucleosis por VEB en nuestra muestra. La neutropenia, la trombocitopenia y la elevación de las transaminasas son los rasgos analíticos más distintivos de la mononucleosis infecciosa por VEB en nuestra muestra.

La mayoría de los pacientes ingresados llevaban tratamiento con antibiótico previo al ingreso, siendo el grupo más utilizado en de amoxicilina o amoxicilina clavulánico.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	42,0	2,0	51,0	16,8	9,3
GOT	38,0	12,0	933,0	273,6	248,1
GPT	33,0	10,0	902,0	334,1	273,9
LEUCOCITOS	40,0	7,3	72,0	18,3	10,3
NEUTRÓFILOS	40,0	1,2	23,0	5,6	4,7
MONOCITOS	39,0	0,4	5,7	1,9	1,1
ERITROCITOS	40,0	3,0	5,6	4,3	0,5
PLAQUETAS	38,0	83,0	470,0	205,6	77,1
BILIRRUBINA	35,0	0,3	8,5	1,7	2,0
MONOCITOS %	40,0	3,0	20,0	10,1	4,0

Tabla 2. Hallazgos analíticos en los pacientes ingresados con síndrome mononucleósico.

EB IGM		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Significación
GOT	EPSTEIN BARR IGM +	28	312,64	235,77	44,56	p>0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	9	176,78	274,01	91,34	
GPT	EPSTEIN BARR IGM +	24	403,71	273,23	55,77	p<0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	9	148,56	179,25	59,75	
LEUCOCITOS	EPSTEIN BARR IGM +	29	17,34	5,45	1,01	p>0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	10	21,67	18,72	5,92	
NEUTRÓFILOS	EPSTEIN BARR IGM +	29	3,92	3,08	0,57	p<0,001
	EPSTEIN BARR IGM -	10	10,41	5,5	1,74	
MONOCITOS	EPSTEIN BARR IGM +	28	1,91	1,03	0,19	p>0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	10	1,98	1,31	0,41	
ERITROCITOS	EPSTEIN BARR IGM +	29	4,24	0,48	0,09	p>0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	10	4,37	0,58	0,18	
PLAQUETAS	EPSTEIN BARR IGM +	28	186,54	58,16	10,99	p<0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	9	265,56	103,79	34,6	
BILIRRUBINA TOTAL	EPSTEIN BARR IGM +	25	2,11	2,28	0,46	p>0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	10	0,67	0,39	0,12	
MONOCITOSIS %	EPSTEIN BARR IGM +	29	10,07	3,5	0,65	p>0,05
	EPSTEIN BARR IGM -	10	9,9	5,43	1,72	

Tabla 3. Comparación de los datos analíticos de los grupos EPSTEIN BARR IGM + y EPSTEIN BARR IGM -

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dumiere SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390:211-240. doi: 10.1038/cti.2015.1.
2. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007;120. 911.e1-e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.12.011.
3. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med* 1978;276(3): 325-39. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-197811000-00010>.
4. Medovic R, Lgrutinovic Z, Radjevic-Marjanovic R, Markovic S, Raskovic Z, Simovic A, et al. Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. *Serbian Arch Med* 2016;144:56e62. doi: 10.2298/sarh1602056m.
5. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1993-2000. doi: 10.1056/NEJMcip1001116.
6. Cohen JL. Epstein-Barr Virus Infections, Including Infectious Mononucleosis. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
7. Da Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.: CD011487. doi: 10.1002/14651858.CD011487.pub2.
8. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012;1(1):31-43. doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31
9. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:193-209. doi: 10.1128/CMR.00044-10.
10. Liu H, Gemmell L, Lin R, et al. Development of an Improved Epstein-Barr Virus (EBV) Neutralizing Antibody Assay to Facilitate Development of a Prophylactic gp350-Subunit EBV Vaccine. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020016. doi: 10.4084/MJHID.2020.016
11. INE: Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE; c2020. Cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero 2020. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=2883&L=0>.
12. Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, Von Linstow ML. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 908-914. doi: 10.3109/23744235.2015.1082036
13. Nagpal B, Sreeshyla H, Kishore A, Hegde U, Archana S, Sumana M. Evaluation of infectious mononucleosis status among a cohort of dental students. *Int. J. Adv. Med*. 2016, 3, 116. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20160201.
14. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J. Clin. Virol*. 2018, 102, 84-92. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
15. Jenson HB: Acute complication of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000, 12:263-268. doi: 10.1097/00008480-200006000-00016.
16. Balfour HH Jr, Forte FA, Simpson RB, Zolov DM. Penicillin-related exanthems in infectious mononucleosis identical to those associated with ampicillin. *Clin Pediatr*. 1972; 11:417-421. doi: 10.1177/000992287201100711
17. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-44. DOI: 10.1002/ijc.21731.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Merino Coy G, Gómez Hervás J, Merino Gálvez E. Repercusión de la mononucleosis infecciosa en un hospital de segundo nivel asistencial. *Actual Med*. 2020;811(105):174-181. DOI: 10.15568/am.2020.811.or04

THE EXPERIENCE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH EATING DISORDER FOR 10 YEARS

LA EXPERIENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DESÓRDENES ALIMENTICIOS DURANTE 10 AÑOS

Ramírez-Sánchez, Fátima¹; Jaimez-Pérez, Sonia¹; Gil-Campos, Mercedes^{1,2}; Flores-Rojas, Katherine¹

¹ Pediatric metabolic and research Unit, Reina Sofia University of Córdoba. Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMIBIC). University of Córdoba.

² Spanish Biomedical Research Centre in Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.

Recibido: 29/07/2020 | Revisado: 08/08/2020 | Aceptado: 03/10/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.or05

Actual Med. 2020; 105(811): 182-189

Original

RESUMEN

Objetivos: Existe un llamativo aumento de los trastornos de la conducta alimentaria en pacientes pediátricos en los últimos años. Identificar determinados perfiles clínicos puede mejorar el conocimiento relacionado con factores de predisposición o desencadenantes, y el pronóstico de estos trastornos en este rango de edad. Por tanto, el objetivo principal de este estudio es describir el perfil de un grupo de pacientes pediátricos con trastornos de la conducta alimentaria con el fin de mejorar el enfoque de los pediatras a dichos trastornos de inicio temprano y promover intervenciones protocolizadas como una herramienta esencial para mejorar la salud de estos niños.

Métodos: Se presenta un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos diagnosticados con trastornos alimentarios desde 2009 hasta 2019 en un hospital pediátrico de tercer nivel tras valorar características demográficas, biográficas, antropométricas, psiquiátricas y clínicas, así como otras relacionadas con el diagnóstico y tratamiento.

Resultados: Los síntomas de los niños son similares a los de adultos y adolescentes, pero se presentan más frecuentemente como formas incompletas de la enfermedad. Las principales diferencias incluyen una proporción por sexos más equitativa, un menor tiempo de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico, un menor deterioro del estado de salud en la primera evaluación y una menor duración de la enfermedad.

Conclusiones: El mejor pronóstico en los niños podría explicarse por el seguimiento médico más estrecho de estos pacientes y la mejor adherencia al tratamiento, la intervención temprana de los padres y la mayor dependencia hacia sus cuidadores en la elección de alimentos y la ingesta, así como mayor plasticidad para el tratamiento psicológico y la coordinación del equipo multidisciplinar en el proceso asistencial.

ABSTRACT

Aim: In recent years, there has been a remarkable increase in eating disorders among pediatric patients. The identification of certain clinical profiles allows us to better understand predisposing or triggering factors, as well as disorder prognosis in this age range. Therefore, the main objective of this study is to describe the patterns of pediatric patients with eating disorders to improve the approach of Pediatricians for these early-onset disorders and promote protocolized interventions as an essential tool to improve the health of these children.

Methods: A retrospective study of pediatric patients diagnosed with eating disorders from 2009 to 2019 in a third-level pediatric hospital evaluated the demographic, biographical, anthropometric, psychiatric, and clinical characteristics, as well as others related to diagnosis and treatment.

Results: Symptoms among children are similar to those experienced by adults and adolescents; however, incomplete forms of the disease are more frequent in children. The main differences between the age groups include a more equitable sex ratio, a shorter time evolution of the disease before diagnosis, less deterioration of overall health state in the first evaluation and a shorter duration of the disorder.

Conclusions: The best prognosis in children could be explained by the closer medical follow-up of these patients and their better adherence to treatment, the early intervention of parents and higher dependence on their caregivers in food choices and intake. In addition, greater plasticity for psychological treatment and coordination of the multidisciplinary team in the care process also contributed the observed trend.

Palabras Clave:

Trastornos de la Conducta alimentaria; Anorexia nerviosa; Bulimia nerviosa; Infancia.

Keywords:

Eating disorders; Anorexia nervosa; Bulimia nervosa; Children.

Correspondencia

Mercedes Gil-Campos

Reina Sofia University Hospital

Avda. Menéndez Pidal, sn · 14004, Córdoba, Spain.

E-mail: mercedes_gil_campos@yahoo.es

INTRODUCTION

Over the last few years there has been a notorious increase in eating disorders (EDs) incidence among pediatric patients, becoming the most frequent chronic juvenile diseases. Currently, the diagnosis of EDs is based on criteria of the American Academy of Psychiatry, DSM-V (1), or the criteria selected by the World Health Organization in CIE-10(2), for the pediatric population too. EDs include: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), restrictive avoidance disorder of food intake (ARFID), binge ED, unspecified ED (EDNOS), itching and rumination disorders (2).

These are psychiatric conditions consistent with abnormal eating habits, a well-defined alteration of the intake pattern or a behavioral alteration related to weight control, which cannot be explained by other organic or psychiatric causes.

The greatest difficulty in diagnosis is related to the clinical variability, due especially to the atypical onset and the incomplete clinical forms of these disorders. The clinical manifestations of patients with EDs are multisystemic and may fluctuate according to the stage of the disorder. Besides, the classical profile of these patients is quickly evolving; now there are higher rates of EDs in younger children, male patients, and minority groups (3).

One of the main problems is that pediatricians and family doctors are often not specialized in these pathologies, which could result in a delayed diagnosis.

In addition, certain complications derived from the disease might turn out to be fatal, meaning all spheres of the patient's life must be carefully explored through an optimal psychiatric, medical and nutritional evaluation (3-5). In fact, a higher prevalence of morbidity with malnutrition, leading to physical and psychosocial impairment has been associated.

Brain functions are affected profoundly, resulting in eating disorders having the highest risk of suicide and mortality rate of all of the juvenile psychiatric conditions (6-8).

Commonly, the findings of late adolescents and adults in the spheres of evaluation, clinical signs, and treatments are often extrapolated to pediatric patients. This should be carefully considered since children may have a particular profile with important differences. So, the main goal of this study is to describe the patterns of pediatric patients with EDs to improve the approach of Pediatricians for early-onset EDs and promote protocolized interventions as an essential tool to improve the health of these children.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective, observational and descriptive study was performed on patients with EDs in the Metabolism Unit of a third-level Pediatric Hospital for 10 consecutive years (2010-2019, both included) after the application of an integrated assistance process protocolized by the government (Junta de Andalucía, Spain) based on a multidisciplinary and specialized professionals assistance (9). Children included in the assistance process were those under 14 years of age (In Spain, the pediatric age is considered up to 14 years) with severe restrictive EDs, who had been derived to the Metabolism Unit from the Children's Mental Health Unit of the Hospital due to their severity or because of their complexity. The diagnosis of EDs and the type (AN, BN, etc.) was made according to DSM-V criteria. The main exclusion criteria were children with behavioral disorders that finally were not classified as EDs.

Anamnesis and physical examination, including the evaluation of sexual maturity and blood pressure were assessed at baseline and in regular visits. Weight and height were measured using standardized procedures. Body mass index (BMI) and Z-scores for anthropometric measures were calculated using the standard growth percentile tables for the Spanish population (10). Electric bioimpedance analysis (BIA) multifrequency four-phase was carried out with a Tanita BC-418*. Before this evaluation, children were instructed to urinate prior to the evaluation; do not perform moderate or intense physical activity 24 hr before and an overnight fast >12h. This device classifies the percentage of body fat as low fat, healthy, high fat and obese, according to healthy levels for sex, age and body stretch. Standard food frequency intake and 24-hour diet recall method questionnaires were made to collect information on food habits. Blood analysis tests were conducted at the laboratory of the hospital using the Architect i2000SR and c16000 automatic analyzer, Abbott Diagnostics w, Abbott Laboratories, according to the manufacturer's specifications.

The psychological study of patients and the detection of the psychiatric comorbidities associated with the disease was conducted in the Children's Mental Health Unit of the Hospital by a multidisciplinary group.

The statistical analysis based on a descriptive analysis with measures of central tendency of quantitative variables expressed as means (m) or median, mode and range, and standard deviations (SD). Qualitative variables were expressed as counts (n) and proportions (%). The data obtained were processed with the SPSS Statistics version 22.

This study was approved by the Hospital's Institutional Ethics committee, following the guidelines established in the Declaration of Helsinki, with anonymity and special protection of data per the law.

RESULTS

20 children with EDs were selected for this study. The sex ratio was 3:1; 75% of the patients were women and 25% men. 70% of patients had AN (93% in girls). Of them, 25% evolved to BN. The clinical data related to the debut of EDs and the first visit, are described in table 1.

The age of onset was earlier in boys than in girls; however, the mean time of illness before the first consultation was shorter in girls. 43% had a lower weight than P10 at the first visit. The median weight loss before the first evaluation was 11 kg, although they maintained the same amount of lean mass. In BIA, most of the patients were in normal-low ranges in fat and lean mass, for its references (% in table 1).

Characteristics	Mean \pm SD	Median	Mode
Age of ED onset (years)	11.3 \pm 2.4	12	13
Age of ED onset in AN (years)	11.3 \pm 2.3	12	12
Age of ED onset in BN (years)	12.2 \pm 1.5	13	13
Age of ED onset Girls (years)	11.7 \pm 2.2	12	13
Age of ED onset Boys (years)	10 \pm 2.7	10	6*
Age of first consultation (years)	11.8 \pm 2.0	12	13
Girls (months)	2.4 \pm 6.7	12	0
Boys (months)	19.2 \pm 21.7	12	0
Weight (kg)	39.8 \pm 14.8	38	52.2
Weight percentile	35.0 \pm 29.3	33	4
Height percentile	58.7 \pm 27.6	61.5	6*
BMI (kg/m ²)	17.0 \pm 3.3	16.2	16.2
BMI percentile	28.3 \pm 27.2	19	17, 22
BMI Z-score	-0.87 \pm 1.17	-0.91	
Amount of weight lost prior to assessment (kg)	10.4 \pm 4.9	11	13
Fat mass (%)	19.5 \pm 4.0	20.5	11.4*
Lean mass (%)	80.5 \pm 4.1	79.7	73.5*
Water weight (%)	58.9 \pm 3.0	58.3	59.6

Table 1. Data about onset and first visit in children with debut of eating disorders.

AN: anorexia nervosa, BN: bulimia nervosa, BMI: body mass index, ED: eating disorder

* Mode could not be stated. Minimum displayed.

Blood analysis was performed in most of the patients, showing a normal blood cell count. 47% had some alterations in biochemical parameters; the most frequent were hypercholesterolemia ($>200\text{mg/dl}$) in 62.5% of the patients and hypoglycemia ($<55\text{ mg/dl}$) in 50% of them. 58% had altered hormone levels, especially gonadotropin and sex hormones (lower estrogen levels in girls who had reached menarche previously).

Certain physical stereotypes and the idealization of thinness, and generalized body dissatisfaction encour-

aged the onset of the disorder. 100% of them presented restriction of food intake, 90% expressed fear of gaining weight and more than 80% had unconsciousness of the disease, psychosocial changes, and even menstrual disorders such as amenorrhea in girls. Similarly, 75% presented a distorted body perception and acknowledged calorie-counting their intake. For those patients who achieved recovery at the time of the study ($n=15$), the average follow-up time for hospital visits was 17 months. The evolution of the BMI of 12 patients is described in figure 1.

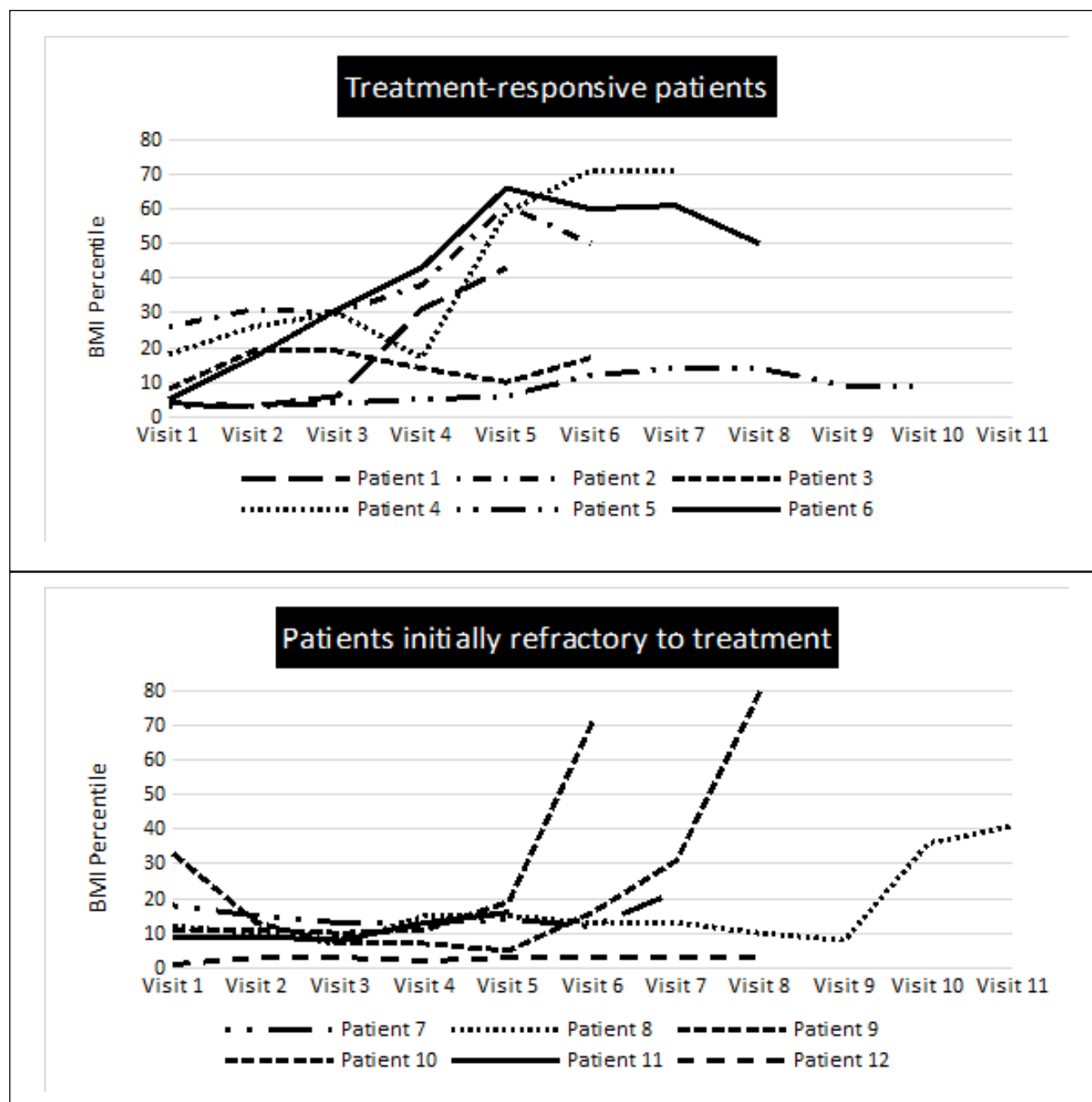


Figure 1. BMI evolution of treatment responders (A) and initial non-responders (B) during the first visit.
Figure 1.A: Initial responders were those who, from the first consultation, begin to increase their BMI and improve their physical condition.
Figure 1.B: Non-responders or initially refractory to treatment were those who at the beginning of the visits maintain or even worse their anthropometric and metabolic status.

Psychiatric comorbidities were also investigated and detected; in 70-75%, depression and anxiety coincided, finding an identifiable trigger in 40% of patients with these disorders. Behavioral alterations and obsessive-compulsive disorder appeared in 10%, family history of psychiatric illness in 20%, and bullying and traumatic events in 10-25% of the children.

Concerning treatment, 100% of the patients needed personalized meal plans designed by a multidisciplinary group of professionals. In addition, 60% required nutritional supplements: 25% used micronutrient supplements, 20% hypercaloric beverages, and 15% used both. 65% of patients were prescribed for one or more types of psychoactive drugs, being antidepressants and anxiolytics the most common. One-third of the patients required hospitalization in, at least, one occasion during their treatment, but only one patient received nasogastric tube feeding and another two children required serum or glucose intravenous therapy.

DISCUSSION

The children in the present study have a particular profile with important differences, mainly regarding diagnosis, treatment objectives, approach and evolution, respect to reported in adults with ED.

The female-male sex ratio obtained is consistent with the bibliographic finding that these disorders mainly affect girls. Women have historically represented 90% of EDs and men only 10%, but studies in recent years show that this figure might already reach around 25% (11-13). These new findings are reflected in the latest updates to the DSM-V, which have accepted less sex-specific criteria, thus eliminating amenorrhea as a diagnostic criterion for AN (8,14). It should also be highlighted the fact that younger patients diagnosed with ED, especially ARFID(15) and in our study, childhood-onset anorexia, are more likely to be male (15) than older patients: the ratio in adults is estimated to be 10:1 at 15:1, while in the pediatric and adolescent population it ranges from 6 to 1(16-18).

The mean age of onset of ED obtained through our data analysis was 11.3 years, which contrasts with other studies also carried out in children and adolescents, which states this age between 14 and 18 years (12,19). This reported average can be conditioned by the lack of studies exclusively focus to pediatric age. So, these conditions can contribute to increase the age of debut. Notwithstanding, in recent studies have been observed a trend in the coming decades to decrease the age of onset with more debuts in pediatric stages (15,20,21). On the other hand, the onset of BN is usually later, rarely being diagnosed in children under 14 years (15,22). According to the present study, the evolution time range before the first consultation is 6.6 months, without differences by sex. In

other studies, concerning EDs in children, this time is shown to be at least 2 years (8), maybe by different access to the health system.

Almost two-thirds of the patients were diagnosed with AN, being consistent with binge/purge behaviors in studies with younger ED patients (6). Diagnosis may present more difficulty in this age spectrum due to the higher prevalence of atypical or incomplete forms (13) and may not be accompanied by physical deterioration at first but of interrupted or selective eating behaviors and character changes, as occurred in 80% of our patients.

One out of every four patients with AN developed a BN component throughout the disease, and in clinical practice it is noteworthy that this movement occurs in a higher percentage of males (5,16). 36% of patients with severe restrictive disorders previously had a high and premorbid BMI. This suggests that obesity and overweight may be risk factors for subsequent ED (23,24) with an increased risk of late diagnosis (10 months later in our study) and the development of complications with a worse prognosis(6,25,26).

The initial nutritional evaluation is the basic pillar of the physical examination. However, anthropometric data *per se* do not provide an accurate diagnosis as they may be normal in a patient with these diseases (i.e if the child showed obesity before) (27). In fact, the bioimpedanciometry offered data within the normal range in most of patients. It must be kept in mind that ED can present as a failure in weight gain rather than a loss of weight, so it can be misleading to evaluate patients only for their BMI (13). The BMI percentile was useful to classify the degree of severity, with 57.2% of our sample being in an extreme percentile <15%. The average weight loss before the first evaluation was 10kg, with less involvement of the height percentile, which corroborates that the weight percentile is affected earlier and to a greater extent, making early evaluation necessary compared with previous data as well as with future comparisons to evaluate the evolution (12,28).

Complications can occur in children with ED even at non-alarmingly low weights, with chronicity markers being important (2,8,19). At the first visit, most of the data was normal except for hormone levels and some biochemical markers, affected in approximately half of the patients. The most common alterations were hypercholesterolemia, reflecting the decrease in the elimination of bile acids in starvation conditions or by a greater reabsorption of endogenous cholesterol (8,29), and hypoglycemia due to restricted intake. In patients with altered hormonal levels, low levels of gonadotropin and sex hormones, testosterone in men, and estrogens in women were found, due to hypothalamic suppression (3,30,31). In fact, in 20% of the patients, amenorrhea preceded weight loss. Hypoestrogenic status is a risk factor for the development of osteopenia, osteoporosis, and pathological fractures,

the main therapy being weight gain (12,19). In this sample of children, no alterations were found in the count of blood or electrolytic cells, described above all in patients with purgative behaviors (3,5,19). Clinical symptoms such as lanugo, dry and scaly skin, brittle hair and nails, bradycardia and hypotension and delayed pubertal development of secondary sexual characteristics were also observed in these patients (12,21,31).

A family history of psychiatric illness was found in more than half of the patients, consistently to other studies (8,16,17). Those with a family history of AN are 11.4 times more risk, while in BN they are 3.7 times (18). It seems that there is a positive relationship between excessive control, the application of strict dietary rules, and the individualization of food with the appearance of ED(4) with an influence of the genetic load (heritability of AN around 48-74%) that condition the beginning before puberty or during adolescence(11,14). Other risk factors found in the sample and reported, are the medium-high socio-economic level, insecure personality with low self-esteem, dependency, obsessive-compulsive tendencies, and identity problems (19). It is also worth noting the effects of cultural aspects related to the search for perfection and an ideal of beauty-focused on thinness, as well as the membership in certain groups where the key to success is related to weight control: social, modeling or sport clubs (4,32).

Results of psychiatric comorbidity in our study are in harmony with the pre-existing findings (11,18). The prevalence of, at least one comorbidity varies between 40-90% (8). Depression is a common comorbid diagnosis with rates of up to 63% (8,21) (70% in our sample) and between 25-75% of adult patients with ED have anxiety disorders (13,21), affecting 75% of the children in the study. Obsessive-compulsive disorder appeared in 10% of our patients and has been described especially associated with AN (18). Severe life stress, as well as traumatic events in childhood, have been implicated in the development of ED (9); in fact, they were detected in 70% of children. It has been reported that people who have experienced some form of child abuse are three times more likely to develop an ED than the general population. Both emotional dysregulation and abuse are related (32,33). However, those who had a traumatic event as an identifiable trigger (almost half of the patients in our sample) were more likely to recover (20).

Treatment was multidisciplinary (21), being the cornerstone of it nutritional recovery. A fundamental pillar is the individual psychotherapy programs (cognitive behavioral therapy) and therapy that actively involves the family (family-based treatment, FBT) finding the latter more effective. A systematic review from 2015 concluded that there is clear and growing evidence supporting the efficacy of FBTs in children and adolescents with AN and other restrictive disorders (6,17,34). A large part of the patients with de-

pression received drugs as a complement to the main treatment, resulting in a significant decrease in binge eating and purging. However, there is no solid evidence to support pharmacological treatment (16,19). From 10 to 15% of the patients in our sample with a comorbid psychiatric disorder did not receive such treatment and yet did not perform worse; paradoxically, there is no evidence that pharmacological treatment has statistical significance in weight gain (34) or the reduction of EDs symptoms in people receiving multifaceted treatment, yet a meta-analysis concluded that depressive symptoms improved at the cost of increased anxiety (5,8,18,21).

In our study, 58% of the children received oral nutritional supplementation (enteral hypercaloric and/or hyper-proteic formulas, vitamins...). Literature supports the use of these formulas and supplements, given they obtain a greater weight gain with the additional advantage of using small volumes, therefore avoiding the early appearance of satiety. Also, the fact that these supplements are considered as a "treatment" by the patient has been observed to reduce anxiety levels towards getting nutrients. However, as soon as nutritional status and reasonable intake allow, they should be replaced by food progressively (19). Patients with AN experience more serious complications than patients with BN, with hospitalization being rare in the latter case (3,5). Although our sample is formed of children with severe disease, only 35% required hospital admission at some point in their treatment, the proportion in adults being much higher (8).

There is no consensus on a precise definition of recovery. Most agree that it includes normalizing eating patterns, improving psychosocial, interpersonal, and occupational functioning, and in children and adolescents, restoring normal growth and pubertal patterns, and reversing most damage to the organs. The main difference in treatment in children is the difficulty of setting a weight goal, as the goals change as they grow. Reaching the minimum weight to restart growth and physical development (15) or a BMI percentile (according to sex and age) between 13 and 30 is reported (19). In some studies, 50% of children (up to 70-80% in adolescents) recover completely, 25% improve, 10-20% develop a chronic ED (19) and 5% die from complications (8) (mainly suicide and associated medical complications, with a death rate from AN for 10-12 times greater than in general population) (18,19,21). In this sample, a half of children responded to treatment with a very good evolution since the initial assessment, while the other half had a first period of non-response to treatment, maintaining the changes and even worsening during the first 1-5 visits, but after that, there was a great improvement and a good evolution. Although there are still some follow-up patients, in those who achieved recovery, the average follow-up time varied from 2 to 42 months, compared to the duration of the disease in adults, which often exceeds 10 years, indicating a better prognosis and shorter duration of illness in children (3,35). The

main limitation in the present study is the difficulty to get a pediatric big sample with a large evolution and also that these patients were higher complex because they were selected from an specialized Hospital Unit.

In conclusion, there is a trend towards a decrease in the age of onset, an overall better health condition at first intervention, and a shorter duration of the disease than in adults. So, best prognosis in children could be explained by earlier diagnosis and intervention and closer follow-up of the multidisciplinary team, together with early mediation of parents. Greater dependence on their caregivers, increasing adherence to treatment and greater plasticity in the response to psychological therapies could also contribute to a better outcome in this age range. Overall, this type of studies can derive in specific proposals for improvement in the EDs care process, to design future multicenter projects to get a most representative and accurate profile of pediatric patients suffering from these diseases.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5^a ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013:329-54.
2. Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2^o edición 2016.
3. Rosen DS, American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics*. 2010;126(6):1240-53. DOI: 10.1542/peds.2010-2821
4. Erriu M, Cimino S, Cerniglia L. The Role of Family Relationships in Eating Disorders in Adolescents: A Narrative Review. *Behav Sci (Basel)*. 2020;10(4):71. DOI: 10.3390/bs10040071
5. National institute for health and care excellence (NICE). Eating Disorders: recognition and treatment (Nice Guideline NG69). 2017.
6. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014;134(3):582-92. DOI: 10.1542/peds.2014-0194
7. Fichter MM, Quadflieg N. Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord*. 2016;49(4):391-401. DOI: 10.1002/eat.22501
8. Hebebrand J, Herpertz Dahlmann B, editores. Trastornos de la conducta alimentaria y obesidad en niños y adolescentes. 1^a ed. Barcelona: Elsevier España; 2020:1-184.
9. Luque Budía A, Aguilar Iñigo MC, Barrera Becerra C, Fernández Oropesa C, Hernández Hernández MJ, Leiva Cabral MJ, et al. Trastornos de la conducta alimentaria. Proceso asistencial integrado. 2^a ed. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2018.
10. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández Ramos C, Lizarraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). 1^a ed. Bilbao: Fundación Faustino Orbegoza Eizaguirre; 2004.
11. Mairs R, Nicholls D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2016;101(12): 1168-1175. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309481
12. Weaver L, Liebman R. Assessment of anorexia nervosa in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(2):93-8. DOI: 10.1007/s11920-010-0174-y
13. Berksoy EA, Özyurt G, Anıl M, Üzümlü Ö, Appak YÇ. Can pediatricians recognize eating disorders? A case study of early-onset anorexia nervosa in a male child. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):499-502. DOI: 10.20960/nh.1744
14. Timko CA, De Filipp L, Dakanalis A. Sex Differences in Adolescent Anorexia and Bulimia Nervosa: Beyond the Signs and Symptoms. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(1):1. DOI: 10.1007/s11920-019-0988-1
15. Bryant-Waugh R. Feeding and Eating Disorders in Children. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42(1):157-67. DOI: 10.1016/j.psc.2018.10.005
16. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet*. 2010;375(9714):583-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61748-7
17. Treasure J, Zipfel S, Micali N, Wade T, Stice E, Claudino A, et al. Anorexia nervosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15074. DOI: 10.1038/nrdp.2015.74
18. Kelly NR, Shank LM, Bakalar JL, Tanofsky-Kraff M. Pediatric feeding and eating disorders: current state of diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(5):446. DOI: 10.1007/s11920-014-0446-z
19. Gómez Candela C, Palma Milla S, Miján de la Torre A, Rodríguez Ortega P, Matía Martín P, Loria Kohen V, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nervosa. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):11-48. DOI: 10.20960/nh.1562
20. Steinhausen HC, Jensen CM. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord*. 2015;48(7):845-50. DOI: 10.1002/eat.22402
21. Herpertz-Dahlmann B, Dahmen B. Children in Need-Diagnostics, Epidemiology, Treatment and Outcome of Early Onset Anorexia Nervosa. *Nutrients*. 2019;11(8):1932. DOI: 10.3390/nu11081932

22. Frank GKW, Shott ME, DeGuzman MC. The Neurobiology of Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019;28(4):629-640. DOI: 10.1016/j.chc.2019.05.007
23. Wiklund CA, Kuja-Halkola R, Thornton LM, Bälter K, Welch E, Bulik CM. Childhood body mass index and development of eating disorder traits across adolescence. *Eur Eat Disord Rev*. 2018;26(5):462-71. DOI: 10.1002/erv.2612
24. Cena H, Stanford FC, Ochner L, Fonte ML, Biino G, De Giuseppe R, et al. Association of a history of childhood-onset obesity and dieting with eating disorders. *Eat Disord*. 2017;25(3):216-29. DOI: 10.1080/10640266.2017.1279905
25. Swenne I. Influence of premorbid BMI on clinical characteristics at presentation of adolescent girls with eating disorders. *BMC Psychiatry*. 2016;16:81. DOI: 10.1186/s12888-016-0788-7
26. Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescent with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health*. 2015;56(1):19-24. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2014.06.005
27. Kyle UG, Earthman CP, Pichard C, Coss-Bu JA. Body composition during growth in children: limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(12):1298-305. DOI: 10.1038/ejcn.2015.86
28. Ayton A. The Importance of Restoring Body Fat Mass in the Treatment of Anorexia Nervosa: An Expert Commentary. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2019;26(3):e9-e13. DOI: 10.15586/jptcp.v26i3.629
29. Pires SAP, Soares JC, Luz AMBD, Moleiro P. Outpatient analytical assessment of anorexia nervosa - the importance of venous blood gases. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018358. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018358
30. Baskaran C, Misra M, Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on the Endocrine System. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017;14(3):302-311. DOI: 10.17458/per.vol14.2017.BMK.effectsanorexianervosa
31. Schorr M, Miller K.K. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(3):174-86. DOI: 10.1038/nrendo.2016.175
32. Brustenghi F, Mezzetti FAF, Di Sarno C, Giulietti C, Moretti P, Tortorella A. Eating disorders: the role of childhood trauma and the emotion dysregulation. *Psychiatr Danub*. 2019;31(Suppl 3):509-11.
33. Caslini M, Bartoli F, Crocamo C, Dakanalis A, Clerici M, Carrà G. Disentangling the association between child abuse and eating disorders: a systematic review and meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2016;78(1):79-90. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000233
34. Davis LE, Attia E. Recent advances in therapies for eating disorders. *F1000Res*. 2019;8:1693. DOI: 10.12688/f1000research.19847.1
35. Gumz A, Uhlenbusch N, Weigel A, Wegscheider K, Romer G, Löwe B. Decreasing the duration of untreated illness for individuals with anorexia nervosa: study protocol of the evaluation of a systemic public health intervention at community level. *BMC Psychiatry*. 2014;14:300. DOI: 10.1186/s12888-014-0300-1

CONFLICTS OF INTEREST

The authors of this article declare that they have no conflict of interest with respect to what is stated in this work.

Si desea citar nuestro artículo:

Ramírez Sánchez F, Jaimez Pérez S, Gil Campos M, Flores Rojas K. The experience in pediatric patients with eating disorder for 10 years. *Actual Med*. 2020;811(105):182-189. DOI: 10.15568/am.2020.811.or05

EVALUACIÓN DEL PLAN DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN UN ÁREA RURAL REMOTA DE BOLIVIA

EVALUATION OF CERVICAL CANCER PREVENTION PLAN IN A REMOTE RURAL AREA IN BOLIVIA

Peral-Dorado, Fátima¹; Guzmán-Herrador, Bernardo Rafael^{2,3}; Ruiz-Montero, Rafael^{2,3}; Fernández-Martínez, Nicolás Francisco^{2,3}; Padilla-Escalante, Juan⁴; Salcedo-Leal, Inmaculada^{2,3}

¹ Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba, Córdoba, España.

² Unidad de Gestión Clínica Interniveles de Prevención, Promoción y Vigilancia de la Salud, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

³ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (Imibic), Córdoba, España.

⁴ Hospital Municipal Germán Vaca Díez, Roboré, Santa Cruz, Bolivia.

Recibido: 02/08/2020 | Revisado: 10/08/2020 | Aceptado: 05/10/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.or06

Actual Med. 2020; 105(811): 190-201

Original

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el plan de prevención del cáncer de cérvix en Roboré como ejemplo de zona rural remota de Bolivia e identificar los principales elementos favorables y desfavorables a la implantación del mismo para formular recomendaciones.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal realizado mediante una combinación de métodos: análisis de indicadores relacionados con la cobertura de cribado, oportunidad de tratamiento y cobertura vacunal durante 2018 y 2019; cuestionario sobre conocimientos, actitudes y prácticas dirigido a usuarias del programa de cribado; cuestionario a profesionales implicados en el programa de cribado sobre los puntos fuertes y débiles del programa.

Resultados: Las coberturas de cribado fueron bajas (41-46%) en los últimos 2 años, así como la oportunidad de tratamiento (13-16,7%). Las coberturas vacunales fueron altas (92-98%). Tras entrevistar a 82 usuarias se evidenció que un mayor conocimiento sobre el cáncer de cérvix está asociado a un mayor nivel de estudios y a una mayor frecuencia de citologías. Las mujeres tienen una actitud positiva hacia la vacunación a pesar del escaso conocimiento sobre el virus del papiloma humano (VPH) y la vacuna. Los profesionales sanitarios refieren contar con un personal implicado pero escaso, la falta de infraestructuras y la necesidad de incrementar las campañas de concienciación.

Conclusiones: Recomendamos aumentar las campañas de concienciación y las estrategias de cribado móviles, disponer de un consultorio propio para la realización de las citologías, incrementar el personal a cargo del programa y mejorar el seguimiento de las mujeres.

Palabras Clave:

Cáncer de cérvix;
Bolivia;
Citología vaginal;
Vacunación.

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the cervical cancer prevention programme in Roboré as an example of a remote rural area of Bolivia, and identify its main strengths and weaknesses in order to formulate recommendations.

Materials and methods: Cross-sectional descriptive study using a combination of methods: analysis of indicators related to screening coverage, treatment opportunities, and vaccination coverage during 2018 and 2019; questionnaire to users of the screening programme on their knowledge, attitudes and practices; questionnaire to professionals involved in the screening programme about the strengths and weaknesses of the programme.

Results: Screening coverage was low (41-46%) in the last 2 years, as was the opportunity for treatment (13-16.7%). Vaccine coverage was high (92-98%). After interviewing 82 users, it was shown that a greater knowledge of cervical cancer is associated with a higher level of education and a higher frequency of cytologies. Women have a positive attitude towards vaccination despite poor knowledge of human papillomavirus (HPV) and the vaccine. Health professionals report having committed but limited staff, lack of infrastructure and the need to increase awareness campaigns.

Conclusions: We recommend increasing the number of awareness campaigns and mobile screening strategies, having separate offices to carry out cytologies, increasing the staff in charge of the programme and improving the follow-up of women.

Keywords:

Cervical cancer;
Bolivia;
Pap smear;
Vaccination

Correspondencia

Rafael Ruiz Montero

Medicina Preventiva. Hospital Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, sn · 14004, Córdoba, España.

E-mail: rafael.ruiz.montero.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino o de cérvix es el segundo cáncer más frecuente después del cáncer de mama en la mujer en Latinoamérica, con al menos 56.187 casos nuevos y 28.318 muertes en 2018 en esta región (1).

En Bolivia en 2018 tuvo una tasa de incidencia de 34,8 por 100.000 mujeres (primera en Latinoamérica y sexta a nivel mundial), con 1.959 casos nuevos y una tasa de mortalidad de 18,2 por 100.000 mujeres, incluyendo 1.022 muertes, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer en este país (1).

Su incidencia puede disminuirse mediante la prevención primaria de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la prevención secundaria, mediante la detección precoz y el tratamiento de las lesiones precancerosas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación frente al VPH a niñas de 9 a 13 años y el cribado a mujeres de 30 a 49 años – mediante la inspección visual con ácido acético, la prueba del Papanicolaou (citología cervical) cada 3-5 años, o la prueba de VPH cada 5 años- además del tratamiento precoz de las lesiones precancerosas (2,3).

En Latinoamérica, las tasas de cribado son bajas, a pesar de que la citología vaginal ha sido implantada en la mayoría de las regiones (3,4).

Los determinantes socioeconómicos son cruciales en esta enfermedad, afectando en mayor proporción a las mujeres de origen rural con bajos recursos económicos asociado a la limitación del cribado en estas áreas (3,5).

En Bolivia, el Plan Nacional de prevención, control y seguimiento del cáncer de cérvix implementa la citología como método primario de cribado y recomienda la detección cada 3 años después de dos pruebas de Papanicolaou negativas consecutivas anuales (6).

La prueba de Papanicolaou se ofrece gratuitamente a todas las mujeres de 25-49 años desde 2006; con una cobertura del 14% (7). Los servicios de detección y tratamiento de lesiones precancerosas y carcinomas in situ son gratuitos. El tratamiento del cáncer invasor está disponible desde el sistema público de salud, con un copago (7). El porcentaje de mujeres con lesiones precancerosas que reciben tratamiento es menor del 20% (8).

Desde 2017, Bolivia incluye en su calendario vacunal la vacuna del VPH. Protege frente a los genotipos 6 y 11, responsables del 90% de las verrugas genitales, y 16 y 18, principales causantes del cáncer de cérvix.

Están indicadas dos dosis en niñas de 10 a 12 años, con un intervalo de seis meses. Existen tres estrategias de vacunación: las Unidades Educativas, los Centros

de Salud para niñas no matriculadas y las brigadas de vacunación para las áreas rurales y periurbanas. La cobertura vacunal fue del 88% en 2017 y del 61% en 2018 (9).

Dada la baja adherencia al programa de prevención del cáncer de cérvix en Bolivia, el objetivo del presente proyecto es evaluar dicho Programa tomando como ejemplo una zona rural remota de este país. De esta manera se identificarán fortalezas y debilidades y se propondrán recomendaciones para la mejora en la adherencia al mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ubicación del estudio: Bolivia está dividida en 9 departamentos. Aproximadamente el 66,3% de la población vive en el área urbana y el 36,4% está por debajo del umbral de pobreza (10).

Nuestro estudio se centra en el municipio de Roboré, al extremo este de la Provincia de Chiquitos, en el Departamento de Santa Cruz, a 400 kilómetros de la capital de la provincia.

Roboré tiene una población de 16.489 habitantes según censo de 2018 (11). El 65% habita en el núcleo urbano, y el resto en el área rural y en las comunidades (12). El 38,8% de la población es considerada pobre y aproximadamente el 46,5% tiene carencias respecto del Servicio de salud (12).

El Hospital Municipal Germán Vaca Díez, ubicado en el núcleo urbano del municipio es el único hospital público de Roboré y atiende a población tanto rural como urbana. Es un hospital de primer nivel, con 20 camas. Ofrece cobertura al municipio de Roboré y a tres localidades colindantes (12).

Diseño, duración del estudio y análisis de datos: Se ha realizado un estudio descriptivo transversal. El trabajo de campo se realizó en julio y agosto de 2018 y 2019. Para evaluar el sistema desde diferentes ángulos se han llevado a cabo una combinación de métodos, incluyendo:

1) Diseño y evaluación de los siguientes indicadores de proceso y resultado durante 2018 y 2019:

- Cobertura de cribado:* total de mujeres de 25-49 años cribadas con respecto a la población objetivo.
- Oportunidad de tratamiento en mujeres con citología anormal:* Total de usuarias tratadas con respecto al total con resultado citológico anormal.
- Cobertura vacunal:* total niñas de 10 años vacunadas con respecto a la población objetivo.

2) Cuestionarios a las usuarias del programa de cribado para evaluar conocimientos, actitudes y prácticas sobre el cáncer de cérvix:

El cuestionario se basó en aquellos disponibles en la literatura (13-15), y se adaptó al contexto de nuestro estudio. Se estructuró en varias secciones (ver detalles en Anexo I):

- Datos sociodemográficos e historia ginecológica* (lugar de residencia, edad, nivel de estudios, profesión, uso de anticonceptivos, número de hijos, número de abortos e historia de cáncer de cérvix en gente conocida).
- Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prueba de Papanicolaou, VPH y el cáncer de cérvix.*
- Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la vacuna del VPH.*

Para seleccionar las participantes se siguió un muestreo por cuotas. Los criterios de inclusión fueron ser mujer, mayor de 18 años y vivir en una de las tres comunidades o en Roboré.

El cuestionario se realizó en dos tandas para abarcar tanto población rural como urbana. Durante julio y agosto de 2018 se distribuyó a una muestra de residentes de tres comunidades indígenas de Roboré (San Pedro, Los Sotos y Limoncito). Las mujeres fueron invitadas a participar en el estudio durante la realización de talleres y formaciones a través de la ONGD SED (Solidaridad Educación y Desarrollo).

En julio y agosto de 2019 se distribuyó el cuestionario a una muestra del área urbana de Roboré. Las mujeres fueron encuestadas en la sala de espera de las consultas del hospital Germán Vaca Díez.

1) Cuestionarios a los profesionales implicados en el programa de cribado:

Se distribuyó un cuestionario semiestructurado en papel a todos los profesionales sanitarios del Hospital Germán Vaca Díez de diferentes perfiles implicados en el desarrollo y mantenimiento del programa de prevención del cáncer de cérvix. El cuestionario se estructuró en tres partes y las respuestas se agruparon en categorías para el análisis:

- Puntos fuertes.*
- Áreas de mejora.*
- Recomendaciones.*

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Córdoba. El director del Hospital

Germán Vaca Díez de Roboré autorizó la ejecución del estudio. A todas las participantes y personal sanitario se les informó sobre las características del estudio, los objetivos y la confidencialidad de los datos, obteniéndose un consentimiento escrito. El proyecto estuvo sujeto a las normas de buena práctica clínica y cumplió los preceptos éticos contenidos en la Declaración de Helsinki. Se respetó, mediante la anonimidad de datos en la base, la confidencialidad, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos fueron procesados y analizados con el programa estadístico SPSS v.25. Se realizó un análisis descriptivo de las respuestas, y un análisis bivariante, utilizando la prueba Ji cuadrado para comparar las proporciones entre área rural y urbana. Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron significativos aquellos donde $p < 0,05$.

RESULTADOS

Evaluación de indicadores:

Cobertura de cribado y oportunidad de tratamiento

En 2018, la población objetivo fue de 1.064 mujeres (rango de edad 25-64 años). La cobertura final fue 41% (437 mujeres). Hubo 24 casos positivos (5,5%). Sólo 4 fueron tratadas (16,7%).

En 2019, la población objetivo fue de 1.062 mujeres. Se obtuvo una cobertura del 46,3% (492 mujeres). Hubo 23 casos positivos (4,7%). De ellas, tan sólo 3 mujeres se trataron (13%). (Tabla 1)

Según los registros del hospital, durante mayo y junio hubo coberturas mayores al resto de los meses. Durante este periodo hay estudiantes internos apoyando el programa, realizando campañas de concienciación y toma de muestras en el hospital, barrios y comunidades. El resto del año solamente hay una enfermera a cargo del programa.

Cobertura vacunal

En 2018, la población diana de la primera dosis constaba de 149 niñas de 10 años. De ellas, 147 se vacunaron (98,7%) con la primera dosis. De éstas, 140 se revacunaron, lográndose una cobertura del 94%.

En 2019, la población diana constaba de 157 niñas de 10 años, de ellas 145 (92,4%) se vacunaron con la primera dosis. De éstas, 120 se revacunaron, lográndose una cobertura del 76,4% con la segunda dosis, inferior a la obtenida en 2018.

		<15 años	15-19 años	20-34 años	35-49 años	>50 años	Total
Año 2018	Número de mujeres con citologías tomadas	2	53	263	88	31	437
	Número de mujeres con resultados de citologías positivas	0	2	9	10	3	24
	Número de mujeres con resultados de citologías positivas tratadas	-	2	2	0	0	4
Año 2019	Número de mujeres con citologías tomadas	2	42	273	129	46	492
	Número de mujeres con resultados de citologías positivas	0	0	22	0	1	23
	Número de mujeres con resultados de citologías positivas tratadas	-	-	2	1	0	3

Tabla 1. Cobertura de cribado en Roboré

Cuestionario a las mujeres usuarias

Características sociodemográficas e historia ginecológica

Se distribuyó el cuestionario a 82 mujeres. De ellas, 46 (56,1%) residían en comunidades campesinas y 36 (43,9%) en el núcleo urbano de Roboré. La edad media fue de 36 años (rango 18-67). La mayoría (n=37; 45,1%) tenían entre 18 y 30 años.

Con respecto al nivel de estudios, la mayor parte (40,2%) tenía Primaria (n=22; 26,8%) o Secundaria (n=11; 13,4%) y el 36,6% tenían Bachillerato (n=28; 34,1%) o estudios universitarios (n=2; 2,4%). El 23,2% (n=19) no tenían estudios. No había diferencias estadísticamente significativas entre el área rural y urbana.

Con respecto a su profesión, la mayoría eran amas de casa (n=66; 80,5%), siendo esto especialmente común en el área rural (p=0,026).

En las mujeres en edad fértil (<50 años, 78% del total), la mayoría no usaban ningún método anticonceptivo (n=37; 57,8%), siendo esto más común en el área urbana (p=0,004). Los métodos más usados fueron la inyección de progestágenos (n=13; 20,3%), la ligadura de trompas (n=6; 9,4%), el implante anticonceptivo (n=5; 7,8%) y los anticonceptivos orales (n=3; 4,7%).

La media de hijos fue de 3,5 (DS 2,78). Las mujeres que vivían en comunidades tendían a tener más hijos que las del núcleo urbano (p=0,013).

El 19,5% (n=16) de las mujeres tuvieron algún aborto, siendo más frecuente en el área rural (p=0,024).

El 34,1% (n=28) de las encuestadas conocían a alguien con cáncer de cérvix. Las mujeres rurales conocían a más personas con cáncer (p<0,001). (Tabla 2)

		Todos (n=82)	Rural (n=46)	Urbano (n=36)	p
Lugar de residencia	Roboré	36 (43,9%)			
	Limoncito	26 (31,7%)			
	Los Sotos	11 (13,4%)			
	San Pedro	9 (11%)			
Edad	18-30 años	37 (45,1%)	17 (37%)	20 (55,6%)	0,198
	30-50 años	28 (34,1%)	17 (37%)	11 (30,6%)	
	>50 años	17 (20,7%)	12 (26,1%)	5 (13,9%)	
Nivel de estudios	Sin estudios	19 (23,2%)	14 (30,4%)	5 (13,9%)	0,111
	Primaria y Secundaria	33 (40,2%)	19 (41,3%)	14 (38,9%)	
	Bachillerato y Universidad	30 (36,6%)	13 (28,3%)	17 (47,2%)	
Profesión	Ama de casa	66 (80,5%)	41 (89,1%)	25 (69,4%)	0,026
	Trabajadora o estudiante	16 (19,5%)	5 (10,9%)	11 (30,6%)	
Uso de anticonceptivos (n =64; mujeres menores de 50 años)	Sí	27 (42,2%)	20 (58,8%)	7 (23,3%)	0,004
	No	37 (57,8%)	14 (41,2%)	23 (76,7%)	
Hijos	<3	54 (65,9%)	25 (54,3%)	29 (80,6%)	0,013
	>4	28 (34,1%)	21 (45,7%)	7 (19,4%)	
Abortos	Ninguno	66 (80,5%)	33 (71,7%)	33 (91,7%)	0,024
	>1	16 (19,5%)	13 (28,3%)	3 (8,3%)	
Conoce a alguien con cáncer de cérvix	Sí	28 (34,1%)	23 (50%)	5 (13,9%)	<0,001
	No	54 (65,9%)	23 (50%)	31 (86,1%)	

Tabla 2. Características sociodemográficas e historia ginecológica

		Todos (n=82)	Rural (n=46)	Urbano (n=36)	
Alguna vez ha oído hablar sobre el Papanicolaou	Sí	69 (84,1%)	39 (84,8%)	30 (83,3%)	0,858
	No	13 (15,9%)	7 (15,2%)	6 (16,7%)	
Fuente de información sobre la prueba Papanicolaou (n=69)	Profesionales sanitarios	60 (87%)	34 (87,2%)	26 (86,7%)	1
	Familiares, amigos o TV	9 (13%)	5 (12,8%)	4 (13,3%)	
Frecuencia de las citologías	Nunca	18 (22%)	10 (21,7%)	8 (22,2%)	0,404
	A veces	38 (46,3%)	24 (52,2%)	14 (38,9%)	
	Anual	26 (31,7%)	12 (26,19%)	14 (38,9%)	
Conocimiento de los factores de riesgo	Sí	1 (1,2%)	0	1 (2,8%)	0,439
	No	81 (98,8%)	46 (100%)	35 (97,2%)	
Sabe que el VPH es el agente causante del cáncer de cérvix	Sí	8 (9,8%)	4 (8,7%)	4 (11,1%)	0,725
	No	74 (90,2%)	42 (91,3%)	32 (88,9%)	
Sabe si se puede prevenir el cáncer de cérvix	Sí	54 (65,9%)	29 (63%)	25 (69,4%)	0,544
	No	28 (34,1%)	17 (37%)	11 (30,6%)	
Sabe si la citología puede detectar lesiones iniciales asintomáticas influyendo en el tratamiento	Sí	40 (48,8%)	21 (45,7%)	19 (52,8%)	0,522
	No	42 (51,2%)	25 (54,3%)	17 (47,2%)	
Conocimiento general sobre el cáncer de cérvix	Bajo	41 (50%)	24 (52,2%)	17 (47,2%)	0,656
	Alto	41 (50%)	22 (47,8%)	19 (52,8%)	
Estaría dispuesta a realizarse la citología	Sí	75 (91,5%)	45 (97,8%)	30 (83,3%)	0,04
	No	7 (8,5%)	1 (2,2%)	6 (16,7%)	
Causas rechazo de la citología (n = 56)	Me da vergüenza	17 (30,4%)	12 (35,3%)	5 (22,7%)	0,482
	Miedo a tener la enfermedad	10 (17,9%)	3 (8,8%)	7 (31,8%)	
	Puede ser dolorosa	8 (14,3%)	5 (14,7%)	3 (13,6%)	
	Inaccesibilidad	8 (14,3%)	5 (14,7%)	3 (13,6%)	
	Estoy sana, no lo necesito	6 (10,7%)	4 (11,8%)	2 (9,1%)	
	Desconocimiento	6 (10,7%)	4 (11,8%)	2 (9,1%)	
	No he recibido los resultados en otras ocasiones	1 (1,8%)	1 (2,9%)	0	

Tabla 3. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prueba de Papanicolaou, PH y el cáncer de cervix

Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prueba de Papanicolaou, VPH y el cáncer de cérvix

La mayoría (n=69; 84,1%) habían oído hablar de la prueba de Papanicolaou, pero no todas conocían su utilidad. La mayoría (n=60; 87%) habían sido informadas por profesionales sanitarios, y el 13% (n=9) por familiares, amigos o televisión, sin diferencias estadísticamente significativas entre áreas.

Sesenta y cuatro personas (78%) refirieron que se realizaban la citología todos los años o a veces. Dieciocho (22%) refirieron que nunca se la habían realizado, sin diferencias estadísticamente significativas entre áreas. Treinta y dos mujeres (39%) refirieron haberse realizado el cribado para recibir la ayuda del Bono Juana Azurduy¹.

La mayoría (n=81; 98,8%) no conocía los factores de riesgo del cáncer de cérvix. Sólo el 9,8% (n=8) sabía que el VPH es el causante. El 65,9% (n=54) sabía que se puede prevenir. Sin embargo, sólo el 48,8% (n=40) sabe que la citología, al detectar lesiones iniciales asintomáticas, repercute en el pronóstico. (Tabla 3)

Las mujeres con un mayor conocimiento tenían un mayor nivel de estudios (p=0,022) y se realizaban con

más frecuencia las citologías (p=0,018) que aquellas con un conocimiento inferior. (Tabla 4)

El 91,5% (n=75) estarían dispuestas a hacerse el cribado de cáncer de cérvix, siendo esto más frecuente en el área rural (p=0,04).

Las principales barreras para acceder al cribado entre aquellas que no se hacen la citología anualmente (n=56; 68,3%) fueron: vergüenza (n=17; 30,4%), miedo a estar enfermas (n=10; 17,9%), miedo al dolor (n=8; 14,3%) e inaccesibilidad (n=8; 14,3%).

Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la vacuna frente al VPH

Sólo el 29,3% (n=24) habían oído hablar sobre la vacuna, siendo más frecuente en el área rural (p=0,027). La mayoría (n=18; 75%) fueron informadas por profesionales sanitarios, familiares, amigos o televisión (n=6; 75%), sin diferencias estadísticamente significativas entre áreas.

Diez mujeres tenían hijas de 10-13 años. De ellas, 8 habían vacunado a su hija y 2 lo desconocían.

		Todos (n=82)	Conocimiento bajo (n=41)	Conocimiento alto (n=41)	p
Nivel de estudios	Sin estudios	19 (23,2%)	14 (34,1%)	5 (12,2%)	0,022
	Primaria y Secundaria	33 (40,2%)	17 (41,5%)	16 (39%)	
	Bachillerato y Universidad	30 (36,6%)	10 (24,4%)	20 (48,8%)	
Frecuencia de las citologías	No anual	56 (68,3%)	33 (80,5%)	23 (56,1%)	0,018
	Anual	26 (31,7%)	8 (19,5%)	18 (43,9%)	

Tabla 4. Relación entre el conocimiento general sobre el cáncer de cervix, el nivel de estudios y la frecuencia de las citologías

¹Incentivo económico para mujeres gestantes condicionado al cumplimiento de 4 controles prenatales (incluye la citología), parto institucional y control postparto

Sólo el 23,2% (n=19) sabía para qué servía la vacunación, sin diferencias estadísticamente significativas entre áreas. Sin embargo, tras explicarles los beneficios de la vacunación, todas las mujeres estaban dispuestas a vacunar a su hija si tuvieran la oportunidad. (Tabla 5)

Cuestionario a los profesionales sanitarios

Se envió la encuesta a 12 sanitarios de diferentes perfiles (ginecólogo, médico, enfermero, técnico de enfermería y auxiliar de enfermería), de los que contestaron 10. La edad media fue de 38,8 años (rango 26-57). La

		Todos (n=82)	Rural (n=46)	Urbano (n=36)	p
Alguna vez ha oído hablar sobre la vacuna frente al VPH	Sí	24 (29,3%)	18 (39,1%)	6 (16,7%)	0,027
	No	58 (70,7%)	28 (60,9%)	30 (83,3%)	
Fuente de información sobre la vacuna VPH (n = 24)	Profesionales sanitarios	18 (75%)	12 (66,7%)	6 (100%)	0,277
	Familiares, amigos o TV	6 (25%)	6 (33,3%)	0	
Han vacunado a su hija (n=10)	Sí	8 (80%)	7 (77,8%)	1 (100%)	1
	No	0	0	0	
	No sé si se la han puesto	2 (20%)	2 (22,2%)	0	
Conoce los beneficios de la vacunación	Sí	19 (23,2%)	13 (28,3%)	6 (16,7%)	0,217
	No	63 (76,8%)	33 (71,7%)	30 (83,3%)	
Vacunaría a su hija	Sí	82 (100%)	46 (100%)	36 (100%)	-
	No	0	0	0	

Tabla 5. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la vacuna frente al VPH

antigüedad media fue de 7,9 años (rango 2-21). Como fortalezas del programa señalaron la presencia de personal implicado (35,3%), la recogida de resultados y seguimiento de las pacientes (23,5%) y la realización de charlas de concienciación (23,5%). Como áreas de mejora destacaron la falta de un consultorio propio

para la realización de la citología (26,3%), la logística inadecuada (21,1%) y la falta de personal capacitado (21,1%). Como recomendaciones enfatizaron la necesidad de mayor presupuesto (33,3%) y la realización de más campañas de concienciación para mejorar la captación (33,3%). (Tabla 6)

		Todos (n=10)
Sexo	Varón	2 (20%)
	Mujer	8 (80%)
Perfil sanitario	Ginecólogo	1 (10%)
	Médico general	2 (20%)
	Enfermero	3 (30%)
	Técnico de enfermería	2 (20%)
	Auxiliar de enfermería	2 (20%)
Puntos fuertes del programa (n=17)	Realización de charlas de concienciación	4 (23,53%)
	Aumento de cobertura	2 (11,76%)
	Recogida de resultados y seguimiento de las pacientes	4 (23,53%)
	Personal implicado	6 (35,29%)
	Bono Juana Azurduy	1 (5,88)
Puntos débiles del programa o áreas de mejora (n=19)	Logística inadecuada	4 (21,05%)
	Falta de personal	4 (21,05%)
	Formación continua del personal	2 (10,53%)
	Falta de material	3 (15,79%)
	Consultorio propio para la toma de muestra	5 (26,31%)
	Apoyo programa Bono Juana Azurduy	1 (5,26%)
Recomendaciones (n=15)	Mayor presupuesto	5 (33,33%)
	Aumento de las campañas de concienciación	5 (33,33%)
	Seguimiento de pacientes positivas	3 (20%)
	Consultorio propio para la toma de muestra	2 (13,33%)

Tabla 6. Cuestionario a los profesionales sanitarios

DISCUSIÓN

Las coberturas del cribado observadas en Roboré son menores al 70% recomendado en las guías internacionales (16). Esto podría explicarse por la ausencia de una campaña de comunicación efectiva y una subóptima sensibilización de las mujeres.

La mayor cobertura durante los meses donde hay estudiantes apoyando el programa demuestra la falta de personal cualificado necesario para atender la demanda de la población, manifestado también por los profesionales sanitarios como área de mejora.

El porcentaje de mujeres tratadas con resultados positivos estuvo también muy lejos del 70% recomendado por las guías internacionales (16) a pesar de los esfuerzos del hospital en el desarrollo de estrategias de captación. Por ejemplo, una enfermera acompaña a las mujeres positivas al hospital oncológico de Santa Cruz, siendo la atención sanitaria y el tratamiento de las lesiones precancerosas gratuito.

Sin embargo, cabe destacar que, en Roboré las coberturas vacunales son superiores al 80% recomendado (16).

Entre las mujeres encuestadas había una actitud positiva hacia la vacunación a pesar del desconocimiento, a diferencia de un estudio previo (17) realizado en Santa Cruz que mostraba un rechazo por parte de los padres y madres de familia.

El análisis de una encuesta de salud en Bolivia (4) concluyó que las mujeres de áreas rurales pobres tenían menos probabilidades de participar en el cribado que las mujeres con más poder adquisitivo. Es probable que éstas últimas se enfrenten a menos barreras de acceso, como el transporte y las responsabilidades del hogar. En nuestro estudio es difícil comparar este aspecto porque todas tienen poco poder adquisitivo. Otro estudio (18) reveló que la satisfacción general de las mujeres de bajos ingresos hacia el programa, es mayor con el establecimiento de estrategias de cribado móviles. Por tanto, el hospital debe tener una perspectiva poblacional, reforzando las pruebas de detección en las zonas rurales alejadas del hospital.

En el estudio anterior (4), las mujeres no escolarizadas tenían menos conocimientos sobre este cáncer que las escolarizadas, aspecto que coincide con nuestro estudio.

En otro estudio de Bolivia (19), el nivel de conocimiento sobre este tema era bajo de forma global, disminuyendo en función de la distancia entre el área de residencia y la ciudad capital, y del nivel educativo. En nuestro estudio encontramos conocimiento subóptimo entre las mujeres encuestadas, sin diferencias entre el área rural y urbana.

Las principales barreras para hacerse la citología entre las mujeres encuestadas fueron el pudor y el miedo, aspectos que coinciden con otro estudio realizado en Bolivia (7) y en otros países (20,21). Dichas barreras se explican por la falta de conocimiento y el estigma cultural del cáncer de cérvix y su asociación percibida con múltiples infecciones transmisión sexual (4,22-27).

La comparación de nuestros resultados con los de otros contextos muestra que ciertas dificultades son comunes, incluyendo falta de trabajadores encargados del programa, baja tasa de adherencia de las mujeres, subóptimo tratamiento y seguimiento, escasez de equipamiento, del control de calidad y de la sensibilización de las mujeres (3-5,28-30).

Nuestro estudio no incluyó un muestreo aleatorio para seleccionar a las participantes y debe considerarse como una evaluación inicial de los conocimientos, actitudes y prácticas de las mujeres de Roboré y de los profesionales del Hospital Germán Vaca Díez sobre la prevención del cáncer de cérvix, y los resultados no pretenden ser extrapolados a otras zonas del país. Sin embargo, sí pueden ser útiles para áreas de un perfil similar al de nuestro estudio. Debido a que utilizamos una encuesta dirigida, el sesgo de deseabilidad social también puede haber influido en nuestros resultados. A pesar de estas limitaciones, creemos que esta evaluación es de gran valor ya que es la primera en proporcionar una visión de las debilidades y fortalezas que presenta el programa de prevención del cáncer de cérvix en un área rural de Bolivia. Nuestras conclusiones y recomendaciones serán compartidas con el hospital Germán Vaca Díez con el propósito de contribuir en la mejora del Programa de cribado en esta región.

CONCLUSIONES

En Roboré la cobertura de cribado y la oportunidad de tratamiento son más bajas que las recomendadas por las guías internacionales de referencia. Sin embargo, la cobertura vacunal es alta, por encima de los umbrales recomendados, asociada a una actitud positiva hacia la vacunación por parte de las madres.

En general hay un bajo conocimiento sobre el cáncer de cérvix, asociado a barreras relacionadas con el pudor y el miedo, siendo las mujeres con mayor conocimiento las que se realizan con más frecuencia las citologías.

Por último, los profesionales sanitarios resaltaron la implicación del personal responsable del programa, aunque subrayaron la necesidad de más campañas de concienciación y la falta de recursos para un correcto seguimiento.

Por ello, recomendamos aumentar las campañas de concienciación con el objetivo de aumentar el conocimiento sobre este tema en las mujeres de Roboré y las estrategias de cribado móviles, disponer de un consultorio propio para la realización de las citologías, incrementar el personal a cargo del programa y mejorar el seguimiento de las mujeres.

AGRADECIMIENTOS

Al Área de Cooperación y Solidaridad de la Universidad de Córdoba, por su apoyo económico necesario para la ejecución del trabajo de campo.

A la ONGD SED, por confiar en mi proyecto y brindarme las facilidades que necesitaba.

A todas y cada una de las mujeres de Roboré que aceptaron participar en este estudio, especialmente a las mujeres de las comunidades campesinas, es por ellas y para ellas la razón de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
- Organización Mundial de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2 ed. Washington, DC: OPS; 2016. [consultado 4 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/es/>
- Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jerónimo J, et al. Cervical Cancer Screening Programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26(11):37–48.
- Soneji S, Fukui N. Socioeconomic determinants of cervical cancer screening in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(3):174–82.
- Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017(389):847–60.
- Ministerio de Salud y Deportes. Plan nacional de prevención, control, y seguimiento del cáncer de cuello uterino 2009–2015; 2009. [consultado 4 abril 2020]. Disponible en: https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/plan_cancer_cuello_uterino.pdf
- Stormo AR, Altamirano VC, Pérez-Castells M, Espey D, Padilla H, Panameño K, et al. Bolivian health providers' attitudes toward alternative technologies for cervical cancer prevention: A focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *J Women's Health*. 2012;21(8):801–8.
- PAHO. Cervical Cancer Prevention and Control Programs: A Rapid Assessment in 12 Countries of Latin America. 2010. [consultado 4 abril 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/PAHO-Cervical-Cancer-Prevention-2010.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud Bolivia. Bolivia intensifica vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. [consultado 4 abril 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/bol/index.php?option=com_content&view=article&id=2328:bolivia-intensifica-vacunacion-contra-el-virus-del-papiloma-humano&Itemid=481
- Instituto Nacional de Estadística de Bolivia. Línea de pobreza. [consultado 4 abril 2020]. Disponible en: <https://www.ine.gob.bo/index.php/podreza-desarrollo/introduccion-2>
- Instituto Nacional de Estadística de Bolivia. Estadísticas Demográficas. [consultado 24 abril 2020]. Disponible en: <https://www.ine.gob.bo/index.php/demografia/introduccion-2>
- Gobierno Municipal de Roboré. Plan Territorial de Desarrollo Integral (PTDI 2016 – 2020) para Vivir Bien del Municipio de Roboré; 2016. [consultado 24 abril 2020]. Disponible en: <http://www.sbda.org.bo/pacha/descargas/PTDIrevisadoSBDA.pdf>
- Almobarak AO, Elbadawi AA, Elmadhoun WM, Elhoweris MH, Ahmed MH. Knowledge, attitudes and practices of sudanese women regarding the Pap smear test and cervical cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(2):625–30.
- Raychaudhuri S, Mandal S. Socio-demographic and behavioural risk factors for cervical cancer and knowledge, attitude and practice in rural and urban areas of North Bengal, India. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012;13(4):1093–6.
- Tran BX, Than PTQ, Doan TTN, Nguyen HLT, Mai HT, Nguyen THT, et al. Knowledge, attitude, and practice on and willingness to pay for human papillomavirus vaccine: A cross-sectional study in Hanoi, Vietnam. *Patient Preference Adherence*. 2018;12:945–54.
- Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018–2030. Washington, D.C.: OPS; 2018. [consultado 24 abril 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/38574>
- Aquino Rojas E, Aquino Rojas WA, Soto Flores R, Soto Flores O. Tácticas de fortalecimiento para la prevención del cáncer cervico uterino a través de la vacunación contra el virus del papiloma humano, agosto de 2017 a marzo de 2018. *Gac méd Bol*. 2019;42(1):52–80.

18. Audet CM, Matos CS, Blevins M, Cardoso A, Moon TD, Sidat M. Acceptability of cervical cancer screening in rural Mozambique. *Health Educ Res.* 2012;27(3):544–51.
19. Allende G, Surriabre P, Cáceres L, Bellot D, Ovando N, Torrico A, et al. Evaluation of the self-sampling for cervical cancer screening in Bolivia. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1–9.
20. Wong LP, Wong YL, Low WY, Khoo EM, Shuib R. Cervical Cancer Screening Attitudes and Beliefs of Malaysian Women who have Never had a Pap Smear: A Qualitative Study. *Int J Behav Med.* 2008;15(4):289–92.
21. Ebu NI, Mupepi SC, Siakwa MP, Sampselle CM. Knowledge, practice, and barriers toward cervical cancer screening in Elmina, Southern Ghana. *Int J Womens Health.* 2014;7:31–9.
22. Dhafer EA. Knowledge, Attitudes and Practices of Women in the Southern Region of Saudi Arabia Regarding Cervical Cancer and the Pap Smear Test. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(4):1177–84.
23. Were E, Nyaberi Z, Buziba N. Perceptions of risk and barriers to cervical cancer screening at Moi Teaching and Referral Hospital (MTRH), Eldoret, Kenya. *Afr Health Sci.* 2011;11(1):58–64.
24. Aswathy S, Quereshi MA, Kurian B, Leelamoni K. Cervical cancer screening: Current knowledge & practice among women in a rural population of Kerala, India. *Indian J Med Res.* 2012;136(2):205–10.
25. Nadarzynski T, Waller J, Robb KA, Marlow LA V. Perceived risk of cervical cancer among pre-screening age women (18–24 years): the impact of information about cervical cancer risk factors and the causal role of HPV. *Sex Transm Infect.* 2012;88(6):400–6.
26. Nwankwo KC, Aniebue UU, Aguwa EN, Anarado AN, Agunwah E. Knowledge attitudes and practices of cervical cancer screening among urban and rural Nigerian women: A call for education and mass screening. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20(3):362–7.
27. Farshbaf-Khalili A, Salehi-Pourmehr H, Shahnazi M, Yaghoubi S, Gahremani-Nasab P. Cervical cancer screening in women referred to healthcare centres in Tabriz, Iran. *Niger Med J.* 2015;56(1):28–34.
28. Selmouni F. Evaluación de la implementación del programa de detección precoz del cáncer de cuello uterino-región Meknès-Tafilalet, Marruecos. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 2017.
29. Basu P, Nessa A, Majid M, Rahman JN, Ahmed T. Evaluation of the National Cervical Cancer Screening Programme of Bangladesh and the formulation of quality assurance guidelines. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010;36(3):131–4.
30. Nessa A, Hussain MA, Rahman JN, Rashid MHU, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Screening for cervical neoplasia in Bangladesh using visual inspection with acetic acid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;111(2):115–8.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Peral Dorado F, Guzmán Herrador B, Ruiz-Montero R, Fernández Martínez N, Padilla Escalante J, Salcedo Leal I. Evaluación del Plan de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en un área rural remota de Bolivia. *Actual Med.* 2020;811(105):190–201. DOI: 10.15568/am.2020.811.or06

LOS REALES COLEGIOS DE CIRUGÍA DE BARCELONA Y MADRID EN EL SIGLO XVIII

ROYAL COLLEGES OF SURGERY OF BARCELONA AND MADRID IN THE 18TH CENTURY

Redruello-Guerrero, Pablo

Estudiante en la Facultad de Medicina de Granada

Recibido: 09/07/2020 | Revisado: 25/07/2020 | Aceptado: 20/08/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.rev01

Actual Med. 2020; 105(811): 202-208

Revisión

RESUMEN

Con motivo del aniversario de la fundación de los Reales Colegios de Cirugía de Barcelona y Madrid se relata la vida y actividad de ambos colegios así como de las personas ilustres que estuvieron a su cargo. La decadencia de la práctica de la cirugía a principios del siglo XVIII impulsó la creación de Reales Colegios de Cirugía por parte de la dinastía borbónica. El Real Colegio de Cirugía de Barcelona fomentado por Pedro Virgili, con la experiencia previa adquirida en el Real Colegio de Cirugía de Cádiz, nació con la intención de abastecer de cirujanos bien formados al ejército real. El Colegio de Cirugía de San Carlos en Madrid se inauguró con el objetivo de que dicha formación no fuese exclusivamente dedicada a la atención de militares y marineros sino para que pudiera extenderse al resto de la población. Una de las figuras más relevantes en estas instituciones fue Antonio Gimbernat, entre otros, cuya trayectoria vital y académica estuvo ligada al devenir de los tres reales colegios fundados en España.

ABSTRACT

On the occasion of the anniversary of the foundation of the Royal Colleges of Surgery of Barcelona and Madrid, this review presents the life and activity of both colleges, as well as the illustrious people who were in charge of them. The decline of surgery in the early 18th century prompted the creation of Royal Colleges of Surgery by the Bourbon Monarchy. The Royal College of Surgery of Barcelona, promoted by Pedro Virgili, with the previous experience he acquired at the Royal College of Surgery in Cádiz, was created with the intention of supplying the Royal Army of Spain with well-trained surgeons. The Royal College of Surgery of San Carlos in Madrid was inaugurated to use the training it offered to treat not only the military and sailors, but also the rest of the population. One of the most important figures in these institutions was Antonio Gimbernat, among others, whose life and academic career were linked to the evolution of the three Royal Colleges founded in Spain.

Palabras Clave:

Cirugía;
Real Colegio de Cirugía de Barcelona;
Real Colegio de San Carlos de Madrid;
Antonio Gimbernat;
Pedro Virgili.

Keywords:

Surgery;
The Royal College of Surgery of Barcelona;
The Royal College of San Carlos;
Antonio Gimbernat;
Pedro Virgili.

INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XVIII, tanto la práctica como la enseñanza de la cirugía en España se encontraban en franca decadencia. Ello se ha venido explicando alegando la separación, ya perpetrada en siglos anteriores, de la práctica quirúrgica entre los llamados cirujanos latinos y cirujanos romancistas, más cercanos al trabajo de los barberos. Siendo los primeros considerados la clase alta de este oficio,

mientras que los segundos eran estigmatizados socialmente como de clase baja (1). A esa situación se añade la mayor exigencia que para la obtención de la licencia eran sometidos los cirujanos latinos. Tenían que cursar los mismos estudios que los estudiantes de medicina junto con dos años más en el estudio de las enfermedades de los huesos. Todo ello sin una compensación posterior (2). Por lo que los estudiantes, ante las necesidades de acomodación social y vital, optaban por la práctica médica antes que la quirúrgica.

Correspondencia

Pablo Redruello Guerrero

Facultad de Medicina de Granada

Avenida de la Investigación, 11 · 18016, Granada, España

E-mail: pablorg239@correo.ugr.es

Ante esta falta de cirujanos formados y experimentados, la Armada Española tuvo que optar por buscar más allá de las fronteras nacionales a personal cualificado para el desempeño de sus labores al cuidado de la misma. Esta necesidad fue el aliciente para fomentar el desarrollo de los colegios de cirujanos en España impulsados principalmente por la figura de Don Pedro Virgili y Jean La Combe (3).

Este trabajo persigue conocer la vida de los colegios de cirugía de Madrid y de Barcelona en el siglo XVIII. Así como los diferentes aspectos dentro de los mismos tales como su desarrollo, la enseñanza y los materiales utilizados para ello, entre otros. Asimismo, se resaltarán las figuras más relevantes de la cirugía española en estos colegios durante este siglo.

Para su elaboración se han utilizado fuentes de archivo histórico como Reales Cédulas, discursos inaugurales, ensayos históricos así como artículos, entre otros, utilizando bases de datos en internet.

COLEGIO DE CIRUGÍA DE BARCELONA EN EL SIGLO XVIII

El primer Colegio de Cirugía en España fue el de la ciudad de Cádiz en 1748. Este se localizaba en un lugar geográfico estratégico dando paso del océano Atlántico al mar Mediterráneo. En el año 1760, se fundó el Real Colegio de Cirugía de Barcelona debido a la concentración de tropas que se hallaban en esta ciudad. El motivo de este asentamiento militar era fruto de las numerosas expediciones que partían por el mar Mediterráneo y de la proximidad de la frontera con Francia. Es por ello que la necesidad de cirujanos para la Armada en Barcelona era demandada (4).

Concretamente, a través de una Orden Real se instituyó este Real Colegio de Cirugía el día 19 de septiembre de 1760. Sin embargo no fue inaugurado hasta dos años más tardes por Don Pedro Virgili, impulsor de la fundación del Real Colegio de Cirugía de Cádiz, quien sería director de esta nueva escuela (5). No obstante, estos inicios no fueron fáciles ya que a esta nueva institución se opusieron instituciones importantes como Tribunal del Protomedicato así como la Universidad de Cervera (5).

La enseñanza comprendía tanto docencia teórica como prácticas clínicas. La primera de ellas englobaba ciencias tales como anatomía en sus distintas variedades tanto patológica como quirúrgica, descriptiva, fisiológica o práctica; la química en su vertiente neumática así como la denominada *de contagio*; y la física experimental (5). Para ello se llevaban a cabo disecciones en las instalaciones del colegio como se aprecia en la figura 1 (Fig. 1).



Figura 1. Sala de disección del Real Colegio de Cirugía de Barcelona.

“Frequentad en los Hospitales, [...] Aquí veréis executar fobre los vivos lo que vofotros mismos habréis executado fobre los cadáveres; y fi advertís con cuidado, y atención, os parecerá eftar executando lo que vuestros Maeftros.”

En el fragmento de texto anterior, parte de la *“Oracion inaugural que para la abertura de los estudios celebrada en el Real Colegio de Cirugia de Barcelona...”*, Gimbernát resalta que era en el estudio de la anatomía donde estas escuelas tenían su eje principal. El estudio a través de cadáveres se volvió a retomar en esta época gracias a la institución de estos colegios (6). La práctica clínica se desarrollaba en el *Hospital General de Santa Creu* de Barcelona, donde acudía una gran cantidad de población tanto militar como civil (4).

Además, se llevaban también a cabo disertaciones médicas en las llamadas juntas literarias. En ellas se recogían experiencias profesionales de sus miembros y en las que participaban también los alumnos. Fueron un gran impulso para el avance del conocimiento médico al igual que para la adquisición teórica de nuevas habilidades prácticas (7).

COLEGIO DE CIRUGIA DE SAN CARLOS DE MADRID EN EL S. XVIII

Dos décadas después de la fundación del Real Colegio de Cirugía de Barcelona, se propuso crear el Real Colegio de San Carlos en Madrid por *“Real Cedula de S.M. y señores del Consejo por la qual se manda establecer en Madrid un Colegio, y Escuela de Cirugía”* (8). Por orden real, Mariano Rivas, catedrático del Real Colegio de Cirugía de Cádiz junto con el profesor del

Real Colegio de Cirugía de Barcelona, Antonio Gimbernát, se ponen bajo la dirección de esta institución. Esta decisión es tomada por la experiencia de ambos en los colegios fundados anteriormente (9). Al igual que en la fundación de los otros dos colegios de cirugía, el Protomedicato se opuso a su fundación ya que la formación de estos alumnos era independiente de este.

Sin embargo, no fue hasta 1787 cuando la nueva institución se inauguró tras la aprobación de las ordenanzas de la “Real Cedula de S.M. y señores del Consejo, en que se aprueban y mandan observar las ordenanzas formadas para el gobierno económico y escolástico del Colegio de Cirugía establecido en Madrid con el título de San Carlos” (10) (Fig. 2). Esta ordenanza otorgaba total independencia al colegio en cuanto a docencia teórica pero dependía en cuanto a abastecimiento de material y de prácticas de los Reales Hospitales. La inauguración corrió a cargo de don Antonio Gimbernát que promulgo la “Disertación inaugural sobre el recto uso de las suturas y su abuso”.

de una posición económica familiar acomodada. Ello perseguía mitigar la concepción social de esta profesión con la intención de que alcanzara el prestigio que tenía la medicina (11).

Los materiales que dispusieron para adentrar a los alumnos en la anatomía fueron a través de disecciones anatómicas sobre cadáveres y a través de modelos de ceroplástica. Entre estos, los más relevantes fueron los modelos fetales así como figuras que representaban el parto en su conjunto, como el modelo de “La pariturienta” (Fig. 3). Los encargados de llevarlos a cabo fueron el profesor de escultura, Juan Chaez, y Luigi Franceschi (12). Es por ello que la enseñanza de la obstetricia tuvo un especial lugar también en este centro. Juan de Navas tuvo un papel destacable aun siendo su Cátedra la de “Materia Medica y Fórmulas” y no la de “Partos”. Su objetivo fue instruir a las comadres en el arte de partear a través de su libro “Elementos del arte de partear” publicado en 1795 (13). En la siguiente Tabla 1 se recogen diferentes aspectos de ambos Reales Colegios de Cirugía a modo de resumen.

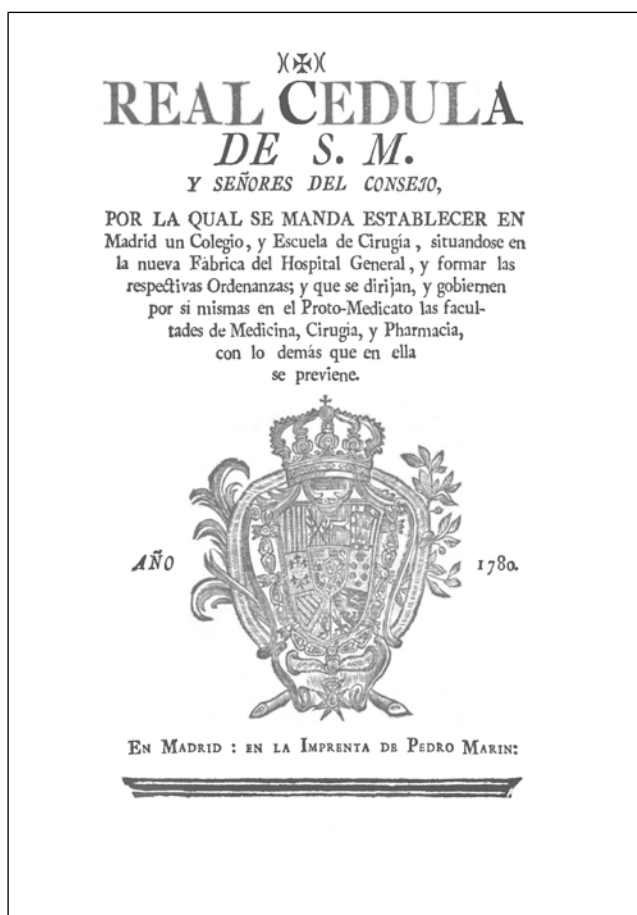


Figura 2. Real Cédula de fundación en Madrid del Colegio de Cirugía de San Carlos.

Los requisitos que se marcaron para la aceptación de nuevos alumnos fueron que tuviesen conocimientos de latín, física, algebra, geometría y lógica; además



Figura 3. Modelo anatómico de la pariturienta. Museo Anatómico “Javier Puerta”. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

	COLEGIO DE CIRUGÍA DE BARCELONA	COLEGIO DE CIRUGÍA DE SAN CARLOS DE MADRID
Año de fundación	1760	1780
Fundadores	Pedro Virgili.	Antonio Gimbernat y Mariano Rivas.
Hospitales asociados	Hospital General de Santa Creu de Barcelona.	Hospital General (actual Hospital Clínico San Carlos).
Cátedras	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomía patológica - Anatomía quirúrgica - Anatomía descriptiva - Anatomía fisiológica - Anatomía práctica - Química pneumática - Química de contagio - Física experimental 	<ul style="list-style-type: none"> -Anatomía -Fisiología e Higiene -Patología y Terapéutica - Materia Médica -Afectos quirúrgicos y adjunta de vendajes -Partos y adjunta de enfermedades venéreas -Operaciones y adjunta de Álgebra quirúrgica -Afectos mixtos y adjunta de lesiones clínicas

Tabla 1. Comparación de diferentes aspectos en el Real Colegio de Cirugía de Barcelona y de Madrid en el siglo XVIII.

Fuente: Elaboración propia.

CIRUJANOS RELEVANTES EN LA ESPAÑA DEL SIGLO XVIII

En este siglo, hay que destacar la vida y la figura de los impulsores de la formación reglada en cirugía en España tales como Don Pedro Virgili y Antonio Gimbernat. Además en este apartado trataremos la vida de dos cirujanos que pasaron por los Reales Colegios de Cirugía de Barcelona y de Madrid.

Don Pedro Virgili

No sería de justicia histórica tratar este tema sin haber mencionado la figura de este ilustre cirujano que tanto contribuyó a la fundación de los Reales Colegios de Cirugía en España.

Nació en una familia humilde de Tarragona, desde joven sintió curiosidad por el arte de la cirugía tras haber pasado dos años ayudando en las labores del hospital de su ciudad.

Tuvo que emigrar a Francia para continuar su formación hasta conseguir ingresar en la Academia de Cirugía de París. Ingresó en la Armada Española a su vuelta a España, donde pudo conocer de primera mano la decadencia en la que se encontraba la formación en cirugía así como la escasez de personal para llevar a cabo dichas labores. Es por ello que funda junto a *Jean Lacombe* el Real Colegio de Cirugía de Cádiz en 1748. Ante el éxito de esta nueva institución, la formación de calidad que estaban dando y el núcleo de conocimiento que se ambientó en aquella institución, se decide en el año 1760 fundar un nuevo Real Colegio de Cirugía en Barcelona (2).

Fue una de las piezas claves en el florecer de esta cirugía ilustrada y, a pesar de que sus restos mortales se desprestigiaron y se desconozca su paradero, su vida y sus obras serán inmortales (14) (Fig. 4).



Figura 4. Retrato de Pedro Virgili.

Don Antonio Gimbernát

Sin embargo, la figura que se forma en los mismos y que colabora a su arraigamiento es D. Antonio Gimbernát y Arbós (Fig. 5). Nacido en Tarragona, curso su bachiller de Humanidades en la Universidad de Cervera y marchó en 1758 a Cádiz para ingresar en el único Real Colegio de Cirugía en España hasta el momento. Una vez acabados sus estudios, y con la oportunidad de acceder a la Armada, decide continuar la labor de su maestro D. Pedro Virgili e ingresa en el nuevo Real Colegio de Cirugía de Barcelona donde en 1766 es nombrado catedrático de anatomía por sus cualidades en la disección. Es allí donde desarrolla técnicas quirúrgicas pioneras a la vez que nuevo instrumental quirúrgico para mejorar el abordaje en las operaciones.

Junto a Mariano Rivas viaja por toda Europa para conocer las nuevas técnicas y la metodología docente empleada por ciudades más desarrolladas. Todo esto bajo resguardo Real y con el objetivo de fundar en

Madrid un nuevo colegio de cirugía. Este es creado en 1780 y brilla por la excelente docencia así como por sus modelos de ceroplástica que han sido considerados como de los mejores de su tiempo. Además,



Figura 5. Representación de Antonio Gimbernát.

en el colegio, Gimbernát estuvo a cargo del Gabinete Anatomo-Patológico que tenía como objeto preservar muestras de órganos enfermos para su estudio (15).

La dificultad quirúrgica de la pared abdominal, concretamente de la hernia crural, despertó en este cirujano un gran interés. Gran parte de su obra científica estuvo dedicada a su conocimiento, abordaje y tratamiento. A día de hoy, el ligamento lacunar es denominado también como ligamento de Gimbernát. Descubrió también un ganglio linfático en la zona relevante para evitar su confusión con una hernia pero tal descubrimiento nunca le fue atribuido (16).

En 1808 España es ocupada por los franceses bajo las órdenes de Napoleón quien delega sus poderes en José I Bonaparte. Debido a la admiración de Gimbernát por la cirugía y la ilustración francesa, forma parte de los denominados afrancesados. Tras la expulsión de Jose I Bonaparte de España y la vuelta de Fernando VII, comienza una represión política y social contra

este cirujano. Esto desemboca en su decadencia socioeconómica y familiar que le llevo a fallecer en Madrid ciego y con falta de razón en 1816 (15).

Don Domingo Vidal y Abad

Este ilustre cirujano catalán nació en Lérida en 1741. Tras cursar sus estudios del bachiller y sus estudios de latín y filosofía, ingresa en el Real Colegio de Cirugía de Barcelona en 1762 a pesar de no estar todavía inaugurado como tal (17). Obtiene el título tras pasar los exámenes con buenos resultados y mientras alterna como colegial interno en el Hospital. Inmediatamente después, ingresa en el Ejército. Pero en 1775 es nombrado Bibliotecario del Real Colegio de Cirugía de Barcelona lo que le inspira para volver a su vida académica.

Es por ello que diez años más tarde es nombrado maestro en la cátedra de “Aspectos Quirúrgicos”. Sus obras muestran una gran pasión por la cirugía de la época pero sin adentrarse en ninguna investigación sobre abordajes o técnicas quirúrgicas.

En 1796 ocupa el cargo de Vicerrector del Real Colegio de Cirugía de Cádiz además de ser nombrado Cirujano de Cámara. Cuatro años más tarde, fallece a causa de la epidemia de fiebre amarilla (18).

Don José Rives y Mayor

Una de las figuras más relevantes del Real Colegio de Cirugía de San Carlos de Madrid fue D. José Rives y Mayor. Nació en Esparraguera en el año 1758 y cursó sus estudios de cirugía en el Real Colegio de Cirugía de Cádiz. Optó a la plaza de catedrático de “Afectos Quirúrgicos” del Real Colegio de San Carlos de Madrid la cual obtuvo en 1789 (19). Sus obras versaron principalmente sobre enfermedades urológicas y su tratamiento quirúrgico. Se le consideró un hábil cirujano, llegando a operar a Antonio Gimbernat de cataratas. El culmen de su carrera fue convertirse en Vicerrector del Real Colegio de Cirugía de San Carlos de Madrid y Maestro de Cámara. Fallece a finales de 1842 en Madrid (20).

CONCLUSIONES

La respuesta ante la decadencia de la cirugía en España en esta época fue la creación de los Reales Colegios de Cirugía. Estos demostraron ser cuna de conocimiento quirúrgico tanto por sus maestros como por la metodología empleada con la utilización de cadáveres o modelos de ceroplástica. Asimismo, muestra de la pasión por la cirugía es la vida y obra

de Virgili, Gimbernat, Vidal y Abad, y Rives y Mayor. Todos ellos vivieron desde sus inicios el desarrollo de uno u otro colegio y aportaron de una u otra manera a su evolución.

A finales de este siglo y a lo largo del siguiente, este auge de la cirugía se manifestó con la creación de nuevos Reales Colegios de Cirugía en Santiago de Compostela, Burgos o Mallorca entre otros lugares. Durante el siglo XIX fue cuando se llegó a la unificación de la medicina y la cirugía bajo una sola enseñanza llevada a cabo en las universidades.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo forma parte de la formación académica de la asignatura de “Historia de la Medicina” impartida en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Se agradece la tutorización y la colaboración por parte del profesor Mikel Astrain Gallart.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rueda Pérez JM. Nacimiento de la cirugía española moderna en el siglo xviii. Revista Hispanoamericana de Hernia. 2013; 1(3):113-116. DOI: 10.1016/j.rehah.2013.02.001
2. Escribano y García V. Discurso leído en la solemne inauguración del curso académico de 1916 a 1917. “Discurso leído en la solemne inauguración del curso académico de 1916 a 1917 por el doctor D. Victor Escribano y Garcia, Catedrático de Anatomía Quirúrgica y Operaciones en la Facultad de medicina”, Granada, Tipografía Guevara, 1916, 112 pp.
3. Astrain Gallart M. El Real Tribunal del Protomedicato y la profesión quirúrgica española en el siglo XVIII. Dynamis. Universidad de Granada. 1996; 16: 135-50. URL: <http://hdl.handle.net/10481/20012>
4. Zarzoso Orellana A. La pràctica mèdica a la Catalunya del segle XVIII. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra; 2003. URL: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=5886>
5. Pérez Pérez N. Anatomía, química i física experimental al Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona (1760-1808). Tesis doctoral. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2007. URL: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/5174/npp1de1.pdf?sequence=1>
6. Gimbernat A. Oracion inaugural que para la abertura de los estudios celebrada en el Real Colegio de Cirugia de Barcelona el dia 5 de octubre de 1773 dixo Don Antonio Gimbernat ... sale a luz a expensas del mismo Real Colegio. por Francisco Suriá y Burgada; 1773.

7. Juntas Literarias del Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona | Centre de Recursos per a l'Aprenentatge i la Investigació - CRAI UB [Internet]. [citado 11 de abril de 2020]. URL: <https://crai.ub.edu/ca/recursos-d-informacio/patrimoni-bibliografic/colleccions-tematiques/ct-juntas>
8. Real Cedula de S.M. y señores del Consejo por la qual se manda establecer en Madrid un Colegio y Escuela de Cirugía... en la imprenta de don Pedro Marin; 1780.
9. Saiz Carrero A. Real Colegio de Cirugía de San Carlos. Urología Integrada y de Investigación. 2009;14(2):188-97. URL: <https://www.icomem.es/documentos/historia.pdf>
10. Real Cedula de S.M. y señores del Consejo, en que se aprueban y mandan observar las ordenanzas formadas para el gobierno económico y escolástico del Colegio de Cirugía establecido en Madrid con el título de San Carlos. en la Imprenta de don Pedro Marin; 1787.
11. Usandizaga M. Historia del Real Colegio de Cirugia de San Carlos de Madrid, 1787-1828. Consejo Superior de Investigaciones Científicas: Madrid; 1948.
12. Sánchez Ortiz A, del Moral N, Micó S. Entre la ciencia y el arte. Ceroplástica anatómica para el Real Colegio de Cirugía de San Carlos (1786-1805). Archivo Español de Arte. 2012; 85(340):329-49. DOI: 10.3989/aearte.2012.v85.i340.518
13. Ruiz-Berdún MD. La tradición obstétrica familiar en el Real Colegio de Cirugía de San Carlos de Madrid: Concepción de Navas, la hija de Juan de Navas. Cult cuid. 2012; 16(32):76-81. DOI:10.7184/cuid.2012.32.09
14. Lluch Caralps J. John Hunter, Antonio Gimbernat y Pedro Virgili. Tres grandes Maestros del período de la Ilustración (1740-1800). Anales de medicina y cirugía. 1964; 44(148):223-9. URL: <https://raco.cat/index.php/Anales-Medicina/article/view/162332>
15. Arráez-Aybar LA. Antonio Gimbernat y Arbós (1734-1816) director perpetuo del Real Colegio de Cirugía de San Carlos en Madrid. Anales del Instituto de Estudios Madrileños. 2016; 56: 179-202. URL: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6352950>
16. Rueda Pérez JM. Contribuciones de Don Antonio Gimbernat a la anatomía y cirugía de la pared abdominal y a la enseñanza de la cirugía en España. Revista Hispanoamericana de Hernia. 2013; 1(4):171-5. DOI: 10.1016/j.rehah.2013.03.004
17. Metges Catalans | Domingo Vidal i Abad [Internet]. [citado 11 de abril de 2020]. URL: <http://www.galeriametges.cat/galeria-fitxa.php?icod=FMI>
18. Otero Sendra J. Domingo Vidal y Abad. Genuino representante de la cirugía catalana de la ilustración. Anales de medicina y cirugía. 1974; 54(235): 69-79. URL: <http://www.fu1838.org/pdf/35-2.pdf>
19. Usandizaga Calparsoro M, Fiol CC. José Rives y Mayor. Medicina & historia: Revista de estudios históricos de las ciencias médicas. 1975; 52:7-26. URL: [http://historia.aeu.es/ArchEspUrol/LV\(7\)771-777.pdf](http://historia.aeu.es/ArchEspUrol/LV(7)771-777.pdf)
20. Pérez Albacete M. Dr. José Rives y Mayor, operative surgeon at the Real Colegio de San Carlos de Madrid. Archivos Españoles de Urología. 2002; 55(7):777-83. URL: https://aeurologia.com/article_detail.php?aid=600598ffd8279db-f933f5efb86e8ac197bdde54c

CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Redruello Guerrero P. Los Reales Colegios de Cirugía de Barcelona y Madrid en el siglo XVIII. Actual Med. 2020;811(105):202-208. DOI: 10.15568/am.2020.811.rev01

EVALUACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS ADIPOSAS EN ANDAMIOS DE FIBRINA Y QUITOSAN: REVISIÓN SISTEMÁTICA

EVALUATION OF THE PROLIFERATION OF ADIPOSE CELLS IN FIBRIN AND CHITOSAN SCAFFOLDS: A SYSTEMATIC REVIEW

Alfonso Rodríguez, Camilo Andrés^{1,2}; González Colmenares, Gretel¹; Dávila, Adriana¹; Marín, Claudia¹; Villamarín, Sandra¹; Garzón, Hernán Santiago¹; Alaminos, Miguel²

¹ Grupo de Investigación en Salud Oral. Facultad de Odontología. Posgrado en Periodoncia. Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.

² Grupo de Ingeniería Tisular. Departamento de Histología, Universidad de Granada, Granada, España.

Recibido: 23/06/2020 | Revisado: 26/06/2020 | Aceptado: 27/07/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.rev02

Actual Med. 2020; 105(811): 209-220

Revisión

RESUMEN

Introducción: Actualmente las matrices son utilizadas para la regeneración de órganos y tejidos. Dentro de los polímeros naturales más usados están el quitosán y la fibrina. Estas matrices proporcionan un ambiente tridimensional, con características biomecánicas adecuadas, las cuales permiten la proliferación, migración y diferenciación celular. El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión sistemática de aquellos trabajos científicos que tratan de "evaluar la capacidad de proliferación *in vitro* de células madre adiposas sobre andamios de fibrina y quitosán".

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Proquest y Science direct, utilizando términos de búsqueda específicos, desde enero de 2006 hasta diciembre de 2019. Dos investigadores determinaron independientemente la elegibilidad de los estudios. Se realizó la preselección de los artículos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. De los artículos seleccionados se extrajo información sobre morfología celular, comportamiento del cambio dimensional del polímero, aislamiento y caracterización celular, crecimiento, viabilidad, tasa de supervivencia y evaluación /citotóxica de las células; cuando faltaron datos, se contactó con los autores de la publicación. Se tuvo en cuenta la descripción de los métodos para obtener datos de proliferación celular mediante pruebas metabólicas como: (MTT), (MTS), WST-1, LIVE-DEAD, microscopía electrónica de barrido, microscopía electrónica de transmisión o microscopía de fluorescencia. Se utilizó una lista de chequeo para la valoración de los ítems y se determinó el índice de concordancia para los dos investigadores.

Resultados: La búsqueda inicial arrojó 165 publicaciones, de las cuales se excluyeron 100 por no cumplir con los criterios de inclusión. Sesenta y cinco se revisaron a texto completo, 58 fueron excluidos por encontrarse duplicados, presentar combinación de quitosán y fibrina con otros compuestos o por no encontrarse toda la información para la evaluación de la rigurosidad metodológica. Finalmente, siete artículos fueron seleccionados y se sometieron a la evaluación metodológica.

Conclusión: Los estudios seleccionados demuestran las ventajas biológicas y mecánicas de los biomateriales de fibrina y quitosán y su capacidad para estimular la proliferación celular. Estos biomateriales podrían ser considerados como opciones para ser utilizados como matrices en protocolos de ingeniería tisular y medicina regenerativa. Futuras investigaciones sobre evaluación de la proliferación celular sobre cualquier biomaterial deben estar direccionadas en plantear rigurosa metodología que permita la obtención de resultados fiables.

Palabras Clave:

Quitosán;
Fibrina;
Andamio;
Proliferación;
Células adiposas;
In vitro.

Correspondencia

Camilo Andrés Alfonso Rodríguez

Coordinador posgrado en periodoncia. Universidad Antonio Nariño

Carrera 3 Este # 47 A – 15 · Bogotá, Colombia.

E-mail: kamilolfonso@uan.edu.co

ABSTRACT

Introduction: Currently the matrices are used for the regeneration of organs and tissues. Among the most used natural polymers are chitosan and fibrin. These matrices provide a three-dimensional environment, with adequate biomechanical characteristics, which allow cell proliferation, migration and differentiation. The aim of the present study was to carry out a systematic review of those scientific works that try to "evaluate the *in vitro* proliferation capacity of adipose stem cells on fibrin and chitosan scaffolds".

Materials and Methods: A literature search was conducted in the PubMed, Proquest and Science direct databases, using specific search terms, from January 2006 to December 2019. Two investigators independently determined the eligibility of the studies. The articles were preselected considering the inclusion and exclusion criteria. Information on cell morphology, polymer dimensional change behavior, cell isolation and characterization, growth, viability, survival rate and evaluation / cytotoxicity of cells was extracted from the selected articles; when data were missing, the authors of the publication were contacted. The description of the methods to obtain cell proliferation data using metabolic tests such as: (MTT), (MTS), WST-1, LIVE-DEAD, scanning electron microscopy, transmission electron microscopy or fluorescence microscopy was considered. A checklist was used to assess the items and the concordance index was determined for the two researchers.

Results: The initial search yielded 165 publications, of which 100 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Sixty-five were reviewed in full text, 58 were excluded because they found duplicates, presented a combination of chitosan and fibrin with other compounds, or because not all the information was found for the evaluation of methodological rigor. Finally, seven articles were selected and submitted to methodological evaluation.

Conclusion: Selected studies demonstrate the biological and mechanical advantages of fibrin and chitosan biomaterials and their ability to stimulate cell proliferation. These biomaterials could be considered as options to be used as matrices in tissue engineering and regenerative medicine protocols. Future research on the evaluation of cell proliferation on any biomaterial should be aimed at proposing rigorous methodology that allows obtaining reliable results.

Keywords:

Chitosan;
Fibrin;
Scaffold;
Proliferation;
Adipose cells;
In vitro.

1. INTRODUCCIÓN

Los matrices son estructuras de soporte fabricados artificialmente, los cuales pueden ser de origen natural o sintético (1,2). Dentro de los matrices naturales, los biopolímeros más usados son el colágeno, la gelatina, el quitosán y la fibrina (3). Los matrices deben poseer una red extensa de poros interconectados que permitan el crecimiento y la proliferación celular, facilitando la difusión de oxígeno, nutrientes y factores de crecimiento. Además, deben ser biocompatibles, exhibir un perfil de biodegradación y tener resistencia mecánica de acuerdo con la aplicación terapéutica (4,5). Estas estructuras junto con los componentes celulares y moléculas bioactivas mejoran o restauran la función de tejidos dañados de forma parcial o completa, optimizando la respuesta inmunológica (6,7).

Uno de los biopolímeros más empleados es la fibrina, que desempeña un papel importante en la regeneración de la piel (8). Los medios de unión de fibrina se componen principalmente de fibrinógeno y trombina (8, 9). La fibrina permite segregar factores de crecimiento, aumentar la cantidad de proteínas estructurales de la matriz y mejorar la proliferación junto con la adhesión de células adiposas hacia el sitio de la herida (10-14).

Otro de los materiales usados es el quitosán, derivado de la quitina, mediante un alto grado de desacetilación

(89%), que estimula fuertemente la proliferación de los fibroblastos. La ventaja de usar quitosán es su biocompatibilidad *in vivo*, tiene la particularidad de degradarse de manera controlada para permitir el reemplazo progresivo en la actividad de reparación y regeneración y proveer resistencia mecánica temporal al área donde se incorporará la matriz (7,13-15). En estudios *in vitro* el quitosán, ha logrado mejorar adhesión, proliferación, diferenciación y modulación del crecimiento celular (16-19). En sustitutos dérmicos obtenidos a partir de copolímeros de quitosán, se ha podido determinar que este biopolímero mejora sus características biomecánicas y biológicas, sin causar respuesta inmune, permitiendo una vascularización y colonización adecuada, obteniendo así una matriz organizada con poca formación de granulación y tejido cicatrizado (20). El quitosán empleado como soporte en cultivos de células adiposas, mediante el proceso de reticulación, mejora propiedades celulares como: adhesión, diferenciación, expansión, mantenimiento y proliferación (21-22).

Las células estromales o mesenquimales son multipotenciales y se pueden transformar en osteoblastos, condrocitos, adipocitos, neuronas y células musculares (23-25). Las células adiposas, consideradas células madre mesenquimales (MSC) por su capacidad de expansión *in vitro* e *in vivo* y por su alto potencial de diferenciación hacia linajes celulares especializados, son fáciles de obtener y constituyen una fuente con potencial de interés en la aplicación terapéutica en

ingeniería tisular. El tejido adiposo se deriva del mesodermo, contiene una población microvascular de células endoteliales, músculo liso y células madre. El componente celular se obtiene mediante procesos de centrifugación y filtración, además, poseen características homólogas de células de la médula ósea, en cuanto a su alto grado de proliferación (26-28).

Se han reportado las propiedades de los matrices de quitosán y fibrina *in vitro* en cuanto a la proliferación de las células adiposas, encontrando que estos tipos de andamiaje ofrecen amplias superficies que mejoran el soporte de las células, aumentando el crecimiento, la diferenciación y la proliferación de las mismas; al igual que permite el paso de los nutrientes. (27,29-34). Sin embargo, no es claro cuál andamio presenta mejores condiciones para la proliferación de las células adiposas. El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión sistemática de aquellos trabajos científicos que tratan de evaluar la capacidad de proliferación *in vitro* de células madre adiposas sobre andamios de fibrina y quitosán.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Estrategia de búsqueda

Se adoptaron directrices de la guía PRISMA para llevar a cabo esta Revisión Sistemática. Se realizó una detallada búsqueda en idioma inglés usando tres bases de datos electrónicas: Science Direct, Proquest y Pubmed. Una estrategia de búsqueda fue aplicada con los términos MeSH: Células madre (*Stem cells*), matrices (*scaffold*), quitosán (*chitosan*), fibrina (*fibrin*), proliferación (*proliferation*), regeneración tisular (*tisular regeneration*) e *“in vitro”*, combinados usando el operador booleano *“AND”* (ver Tabla 1).

Se incluyeron artículos publicados desde enero de 2006 hasta diciembre de 2019. Los artículos fueron seleccionados teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: 1. Estudios experimentales *in vitro*. 2. Estudios con datos de proliferación de células adiposas sobre matrices de quitosán y fibrina. Se excluyeron estudios donde se utilizaron fibrina y quitosán combinados con otros biomateriales.

2.2. Selección del estudio y proceso de recolección de datos

En la primera fase del estudio los títulos y los resúmenes fueron evaluados por dos revisores independientes. Se eliminaron los estudios que se encontraron repetidos en las bases de datos. Los desacuerdos fueron resueltos por un revisor experto en el tema, mediante discusión hasta llegar a un consenso.

De los estudios incluidos, los dos revisores examinaron los textos completos aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron los informes de casos, opiniones de expertos y comentarios de la literatura. Se extrajo la información según los criterios de elegibilidad.

2.2.1. Datos de los artículos

De cada artículo se extrajo información sobre: 1. autor y año de publicación, 2. metodología del estudio (tipo de matriz, grupo control, aislamiento y caracterización de las células adiposas, morfología celular, observación de la microestructura mediante microscopía, comportamiento del cambio dimensional del polímero, crecimiento, viabilidad y tasa de supervivencia, evaluación /citotóxica de células adiposas cultivadas), 3. Análisis de los datos (Tabla 2).

Palabras y Conectores
In vitro AND stem cells AND scaffolds AND fibrin
In vitro AND stem cells AND scaffolds AND chitosan
In vitro AND stem cells AND scaffolds AND chitosan AND fibrin
Proliferation AND stem cells AND scaffolds fibrin in vitro
proliferation AND stem cells AND scaffolds chitosan in vitro

Tabla 1. Estrategia de búsqueda. Conformación de los Algoritmos de búsqueda

Autor/Año	Diseño del Estudio	Metodología del Estudio	
H. Park et al., 2010	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Aislamiento de Células adiposas (ASCs). Caracterización de ASCs Análisis con microscopio de fluorescencia. Formación de constructos en 3D con hidrogel de fibrina. Ensayo de proliferación Inmunohistoquímica Análisis estadístico. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizaron citometría Se usaron medios de días. Reducción ligera de la alteración de la morfo Se usó el pase 3 (200 Se cuantificó el total Por medio de imágenes ImageJ. Análisis de varianzas
L. Girandon et al., 2011	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Aislamiento y expansión de células madre adiposas (ASC). Gel de fibrina Ensayos de viabilidad celular Análisis estadístico Análisis de la morfología y viabilidad celular dentro de los andamios. 	<ul style="list-style-type: none"> El tejido adiposo fue mujeres donadoras (e El gel de fibrina se rea El ensayo de LIVE/DEA cultivo. Test no paramétricos Se analizó la morfolog en un período entre lo plasma pobre en plaq
E Chung et al., 2015	Cuantitativo.	<ul style="list-style-type: none"> Cultivo celular. Análisis morfológico de células madre adiposas (ASC). Ensayo de proliferación celular Análisis estadístico 	<ul style="list-style-type: none"> Células madre adipos Se analizó la morfolog encontró morfología e Se utilizó inmunofluor actividad metabólica Todos los geles const periodo de 10 días. Análisis estadístico fu significativamente dif
T. Debnath et al., 2015	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Aislamiento y caracterización de células madre adiposas. Análisis del crecimiento y viabilidad celular de células madre adiposas (hADSCs) sobre hidrogeles de quitosan mediante microscopia electrónica de barrido. Evaluación de la apoptosis y citotoxicidad de células madre adiposas sobre hidrogeles. Análisis estadístico 	<ul style="list-style-type: none"> Muestras de tejido gra Evaluación de la morfo integridad de membra Se analizaron los nive la lectura a una longit Se analizó la viabilida La citotocidad del b realizados por triplica Se utilizó el programa
M. Mohamed et al., 2015	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Verificación del fenotipo de células madre adiposas (ASC) usando inmunocitoquímica. Viabilidad celular usando ensayo LIVE/DEAD. Cultivo de ASC sobre andamios de quitosan. Se usó pase 4. 	<ul style="list-style-type: none"> Se encuentran diferen No hay análisis cuant El quitosan se obtuvo fabricante.
M. Sheykhasan et al., 2015	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Aislamiento de células madre adiposas. Se realizan varios pases. Ensayos de proliferación celular. 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirados de liposucco informado. Pase 3 utilizado para MTT
E. A. Wahl., 2015	Semicuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Aislamiento y cultivo celular. Caracterización celular Ensayos de actividad metabólica celular Análisis estadístico 	<ul style="list-style-type: none"> Tejido adiposo obteni Células incubadas po Caracterización celu Se utilizó el ensayo m analizó por la liberaci Análisis de varianza (

Tabla 2. Datos Metodológicos generales de los artículos seleccionadosFuente: Elaboración propia.

Características del Estudio	Tipo de Andamio	Tipo de célula
de flujo para la separación de las células madre adiposas. diferenciación a linajes condrogénico, adipogénico y osteogénico por 14 a proliferación celular en los tres primeros días de cultivo. No se observa biología celular. ,000 células). Cultivadas por 7 días. de ADN usando el ensayo de PicoGreen. es con fluorescencia se analizó la morfología celular por medio del software	Fibrina	Células adiposas
obtenido por lipoaspiración subcutánea de la región abdominal de tres entre los 47 a 54 años). analizó siguiendo las instrucciones de un kit comercial. AD reveló que la mayoría de las células eran viables entre los 7 a 14 días de Mann-Whitney. gía y viabilidad celular de las ASC dentro de los andamios desarrollados os 7 a 14 días. Se analizó la morfología celular. Geles de fibrina y geles de uetas. La morfología observada fue fibroblastoide.	Fibrina	Células adiposas
as humanas ASCs (PT-5006, Lonza). Pase menor a 10. gía y elongación celular durante el cultivo celular. (2, 5 y 7 días). Se elongada con interconexión celular. rescencia con imágenes captadas con microscopio de fluorescencia. La de las ASC fue medida usando el ensayo de proliferación celular (MTS). truidos mostraron similar tasa de proliferación celular analizados en un ue realizado por ANOVA. Los datos entre los geles fueron considerados erentes cuando el valor de P fue menor de 0.05.	Fibrina	Células adiposas
aso mediante liposucción fueron obtenidas de pacientes entre 26 a 57 años. biología y viabilidad de hADSCs cultivadas sobre hidrogeles. Se evaluó la na mitocondrial mediante el ensayo (JC-1). eles de lactato deshidrogenasa (LDH). Se utilizó un espectrofotómetro para tud de onda de 340 nm. d celular con el ensayo de MTT. iomaterial se estimó con tinción de Annexin V FITC. Experimentos ado. estadístico SSPS para el análisis estadístico.	Quitosan	Células adiposas
tes marcadores típicos de células mesenquimales. itativo de la viabilidad celular comercialmente. La preparación se realizó según las indicaciones del	Quitosan	Células adiposas
ción provenientes de tres donadores humanos con previo consentimiento todos los experimentos.	Fibrina	Células adiposas
do de lipoaspirado de diferentes donadores. r 18 días. ar mediante citometría de flujo. etabólico WST-1 evaluando a los 1, 3, 7 y 14 días. La muerte celular se ón de lactato deshidrogenasa a 1, 3 y 7 días. ANOVA).	Quitosan y fibrina	Células adiposas

Cuando faltaron algunos datos mencionados, los autores de esta revisión se comunicaron con los investigadores obteniendo respuesta de dos ellos, según los requerimientos.

2.3. Evaluación de calidad

La evaluación de la calidad del estudio metodológico se realizó utilizando los criterios propuestos por *Mossman et al (1983)*. Por el tipo de estudio seleccionado no se utilizó una escala para medir el riesgo de sesgo, por

lo tanto, se diseñó una lista de chequeo para evaluar los criterios relevantes de la metodología (ver Tabla 3). Los criterios relevantes fueron evaluados en cada artículo y calificados como “Sí” si el criterio se cumplía y “No” si el criterio no estaba claro. Cuando se cumplió con todos los criterios se calificó como bajo riesgo de sesgo. Se tomaron solo los estudios que cumplieron todos los criterios. Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante discusión para llegar a un consenso.

Se determinó como medida de resultado para la proliferación de células adiposas la absorbancia por medio de pruebas o ensayos metabólicos.

Preguntas	H. Park et al., 2010	L. Girandon et al., 2011	E. Chung et al., 2015	T. Debnath et al., 2015	M. Mohamed et al., 2015	M. Sheykhhasan et al., 2015	E. A. Wahl., 2015
¿Describe el tiempo del estudio?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Describe el estudio in vitro?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Describe el grupo control?	Si	No es Claro	Si	Si	No es Claro	Si	Si
¿Se describe el sesgo del estudio?	Si	Si	Si	Si	Si	No es Claro	Si
¿Describen el pase celular?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Realizaron ensayos de proliferación celular?	Si	Si	Si	Si	Si	No es Claro	Si
¿Nombran el tipo de células utilizadas y realizan caracterización celular?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Describen claramente el tipo de andamio usado?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Describen claramente la medida de resultado utilizada?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Describe el resultado de la proliferación celular?	Si	Si	Si	Si	Si	No es claro	Si
¿Los resultados coinciden con los objetivos del estudio?	Si	Si	Si	Si	No es Claro	Si	Si

Tabla 3. Lista de chequeo con los criterios relevantes de la metodología de los artículos seleccionados.

Si: Cuando cumple con los criterios de rigor metodológico

No es claro: Cuando no presenta descripción detallada de los criterios de rigor metodológico

3. RESULTADOS

Se preseleccionaron 165 artículos de acuerdo con la búsqueda inicial, de los cuales se excluyeron 100 artículos que no cumplían con los criterios de inclusión. De los 65 artículos que fueron seleccionados, se hizo revisión a texto completo donde en 23 artículos se encontró combinación de biomateriales, 17 artículos fueron estudios *in vivo*, 10 estudios *in vivo* e *in vitro* y 15 duplicados (Figura 1). Finalmente, siete artículos fueron seleccionados para ser sometidos al análisis a texto completo (tabla 3); cuatro estudios: *Park et. al*,

fología celular sin entrar en análisis detallados. El estudio realizado por *Wahl et. al* (2015) sólo se enfoca en describir la elongación celular mediante un programa informático sin considerar otras características morfológicas. Los trabajos de *Sheykhhasan et. al* (2015) y *Mohamed et. al* (2015).) no realizan análisis morfológico.

La mayoría de los trabajos coinciden en evaluar la proliferación celular en un rango de tiempo comprendido entre los 7, 10 y 14 días. La mejor tasa de proliferación celular se presentó entre los 7 y 14 días de experimentación.

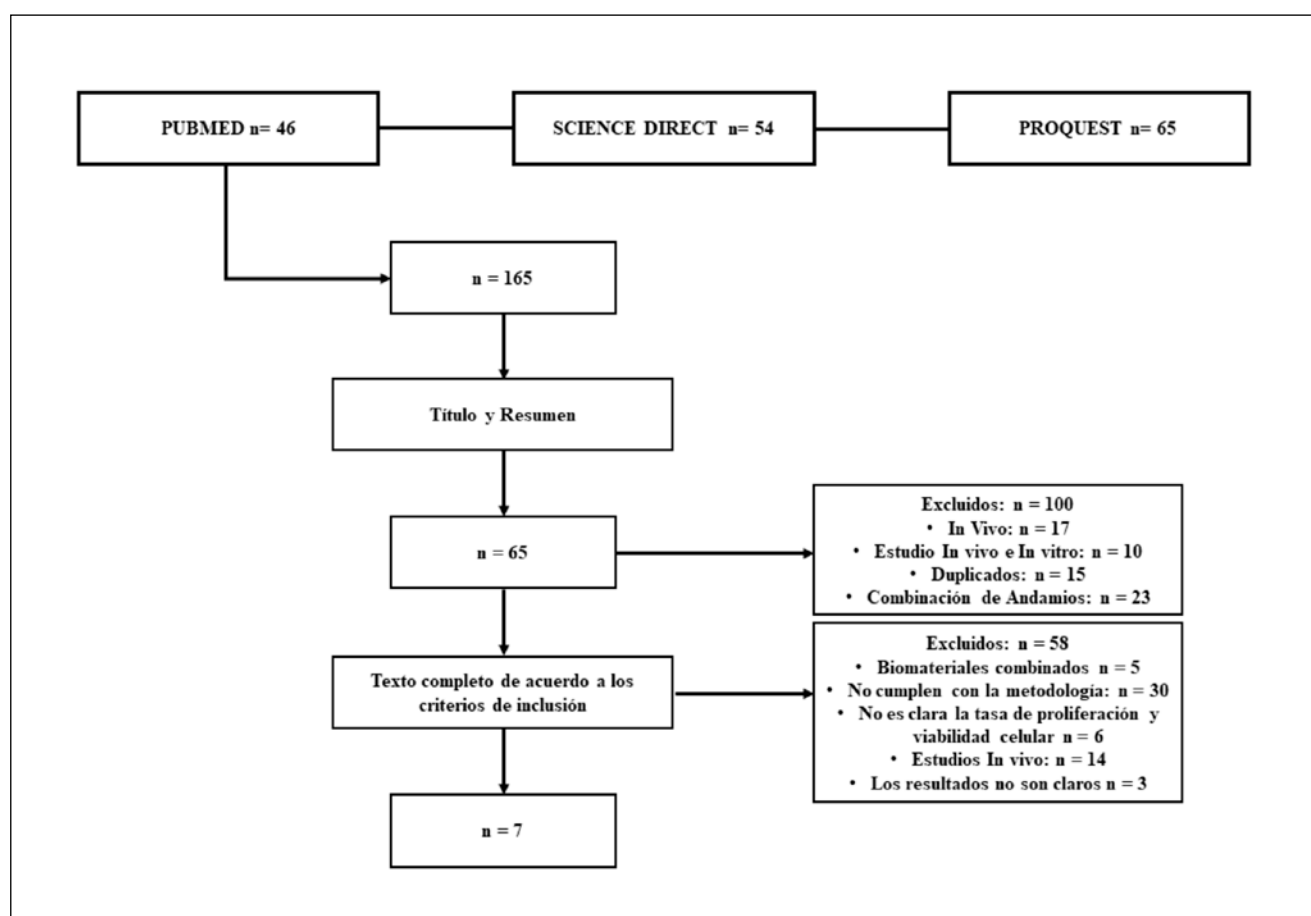


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda utilizada en este estudio.

Chung et, Girandon et. al y *Sheykhhasan et. al* evalúan la proliferación de células adiposas sobre matrices de fibrina, dos estudios *Debnath et. al* y *Mohamed et. al* evaluaron células adiposas en matrices de quitosán y el estudio de *Wahl et. al* comparó la proliferación celular en matrices de fibrina y quitosán.

En cuanto a la morfología celular *Chung et. al* (2015) realiza un meticuloso análisis teniendo en cuenta el volumen, número de ramificaciones y conexiones celulares, longitud y diámetro celular. Por otro lado, *Debnath et. al* (2015), *Wahl et. al* (2015), *Girandon et. al* (2011) hacen descripción cualitativa de la mor-

De acuerdo con la medida de resultado, *Chung et. al*, realizó ensayo metabólico MTS dando como resultados una absorbancia de 490 nm evaluado en 2, 5 y 7 días, pero no hay una valoración expresada en porcentaje de proliferación celular. *Debnath et. al*, usó el ensayo JC1 (actividad mitocondrial) reportando resultados cualitativos, además utilizó el ensayo metabólico MTT mostrando resultados cuantitativos en porcentajes de proliferación celular. Finalmente, los resultados del ensayo de LDH (Lactato deshidrogenasa) los representa en microgramos por mililitro. El tiempo de evaluación fue entre 7 y 14 días.

Wahl *et. al*, mediante ensayo metabólico de LDH reporta una proliferación celular del 70% sobre andamio de fibrina y del 50% en andamio de quitosán a los 7 días; además reporta los resultados con la técnica WST-1 (Sales de Tetrazolium/formazan) con una absorbancia de 450 nm. El tiempo de evaluación fue de 1, 3, 7 y 14 días.

Park *et. al*, realiza pruebas metabólicas de ADN (PI-COgreen) con una absorbancia de 260 nm y usa ensayos de inmunofluorescencia, el tiempo de evaluación fue de 7 días.

Girandon *et. al*, usa la técnica metabólica de LIVE-DEAD expresando sus resultados en distribución de área, pero sin presentar un porcentaje de proliferación. El tiempo evaluado fue entre 7 y 14 días. Sheykhhasan *et. al* en su estudio utilizó ensayo metabólico MTT presentando resultados en absorbancia sobre 570 nm. No reporta el porcentaje de proliferación celular y realiza la evaluación inicial a los 2 y 3 días luego evalúa a los 14 días- Mohamed *et. al*, realiza ensayo metabólico LIVE- DEAD, con descripción cualitativa de la proliferación, evaluada entre 1 y 4 días (24 – 96 horas).

Evaluación de la calidad

Cuatro artículos (Chung *et. al*, Debnath *et. al*, Wahl *et. al* y Park *et. al*) cumplieron los parámetros de la evaluación de la calidad metodológica, sin embargo, hay una variabilidad en los ensayos metabólicos que no permiten una comparación en cuanto a la expresión cuantitativa de la proliferación de las células adiposas en las dos matrices. Los cuatro estudios presentan un incremento de la proliferación respecto al intervalo de tiempo.

4. DISCUSIÓN

Este trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática de aquellos trabajos científicos que tratan de evaluar la capacidad de proliferación *in vitro* de células madre adiposas sobre andamios de fibrina y quitosán.

Los métodos y técnicas para evaluar la proliferación resultan de gran importancia para identificar las ventajas de los biomateriales que pueden servir como matrices (35-36) y las investigaciones que se decantan por realizar diferentes ensayos y técnicas arrojarán mejor evidencia que aquellos trabajos que se limitan a realizar solamente una prueba (37). En este sentido, esta revisión sistemática se focalizó en determinar los estudios que cumplían con los mejores criterios metodológicos para analizar la proliferación en diferentes biomateriales.

Se evidenció que los requisitos a tener en cuenta para desarrollar una metodología rigurosa son: 1. Se debe describir la caracterización celular cuando se utilizan células mesenquimales. 2. Se debe describir el subcultivo utilizado en los ensayos. 3. Analizar la morfología celular midiendo las dimensiones celulares mediante microscopía o fluorescencia. 4. Usar o combinar ensayos metabólicos. 5. Tiempo de desarrollo de los experimentos.

Por esta razón, los criterios incluidos en este trabajo para evaluar la proliferación celular son el análisis minucioso de la morfología celular, ensayos metabólicos como MTT, WST-1, MTS, LIVE/DEAD, LDH y evaluación mediante microscopía o fluorescencia (38). Las pruebas metabólicas se perfilan como el gold standard para evaluar la proliferación y citotoxicidad celular *in vitro* además de tener como característica principal de proporcionar un dato cuantitativo. Además, este tipo de ensayos no deben interferir con el compuesto a evaluar, en este caso los matrices de fibrina y quitosán.

La Sociedad Internacional de Terapia Celular/ International Society for Cellular Therapy (ISCT), estableció unos criterios para identificar las células madre mesenquimales. Primero, se debe demostrar su morfología fibroblastoide y la adherencia a la superficie plástica del cultivo celular. Segundo, las células mesenquimales deben expresar como mínimo los marcadores de superficie positivos para CD105, CD90, CD73; y ser negativos para CD34 y CD45 (3).

En primer lugar, este estudio encontró que, aunque los 7 artículos elegidos presentaban rigurosa calidad metodológica solo 4 ellos hicieron un análisis integral para evaluar la proliferación sobre matrices de quitosán y fibrina específicamente. Cuando buscamos cuáles estudios hicieron caracterización de las células adiposas mesenquimales se encontró que cinco investigaciones realizaban una adecuada caracterización celular Park *et. al*, Chung *et. al*, Debnath *et. al*, Wahl *et. al*, Mohamed *et. al*. Incluyendo técnicas de citometría de flujo y diferenciación a linaje condrogénico, adipogénico y osteogénico tal como lo exige la ISCT. Interesantemente, el estudio de Mohamed *et. al* realiza caracterización de células mesenquimales utilizando técnica histoquímica, el cual utiliza anticuerpos específicos CD29, CD34, CD105, CD73, CD90 para identificar células mesenquimales. Aunque no es un ensayo convencional para caracterizar este tipo de células se convierte en una técnica opcional para dicho fin. Estos resultados, contrastan con diferentes trabajos que aunque realizan caracterización celular, no presentan una adecuada metodología para evaluar comportamiento celular sobre matrices (21, 39).

En segunda instancia, es importante resaltar que cuando evaluamos el ítem de si los investigadores describen el subcultivo celular utilizados para hacer los diferentes ensayos y técnicas para evaluar matri-

ces se pudo confirmar que todos los estudios seleccionados en esta investigación consideraron importante nombrar el subcultivo celular. Estos hallazgos ponen de manifiesto, que la descripción del subcultivo celular es un requisito importante a la hora de diseñar experimentos de proliferación sobre matrices. Estos resultados están en desacuerdo con trabajos que se limitan a desarrollar ensayos y técnicas sin descripción previa del subcultivo celular (40).

En tercer lugar, la morfología celular es una característica importante que está correlacionada con importantes funciones bioquímicas involucradas en la formación de nuevo tejido, proliferación y migración celular. Además, se determinó cómo las características biológicas y biomecánicas de los matrices inciden sobre la proliferación celular observando que cuando se altera la morfología se altera la viabilidad y la tasa de proliferación celular. Es decir, los cambios morfológicos ocurridos sobre un biomaterial inciden sobre la proliferación (41).

En esta revisión se encontraron tres artículos que analizaron la morfología para evidenciar el comportamiento celular sobre los matrices de fibrina y quitosán. El método más reportado para analizar la morfología celular fue la microscopía, incluida la microscopía electrónica de barrido y en segundo lugar las técnicas de fluorescencia también se posicionan como una alternativa para evaluar la morfología celular. Los trabajos de *H. Park et. al* (2010), *E. Chung et. al* (2015), y *T. Debnath et. al* (2015) hacen una detallada descripción cuantitativa y cualitativa de la morfología celular sobre los matrices de fibrina y quitosán. Estos estudios ponen de manifiesto que una rigurosa interpretación cuantitativa y cualitativa ofrece mejor evidencia que aquellos estudios que solo se limitan a interpretaciones cualitativas o en algunos casos no se realiza dicha interpretación (22). Sin embargo, mucho de los estudios encontrados en la literatura reportan estas técnicas para evaluar morfología celular pero no proporcionan un juicioso análisis e interpretación. (2,42)

En cuarto lugar, en esta revisión sistemática los estudios de *H. Park et. al* (2010), *E. Chung et. al* (2015), *T. Debnath et. al* (2015), *M. Sheykhhasan et. al* (2015), *A. Wahl et. al* (2015) utilizan ensayos metabólicos para evaluar la proliferación y citotoxicidad celular de células adiposas sobre matrices de quitosán y fibrina tales como Picogreen, WST-1, MTS y MTT. Por otro lado, *M. Mohamed et. al* (2015) y *L. Girandon et. al* (2011) se limitan a utilizar el ensayo de viabilidad celular LIVE/DEAD. Estos ensayos arrojan información de vital importancia de cómo influyen los biomateriales en la proliferación celular. Una de las grandes ventajas de los ensayos metabólicos es que permite obtener resultados e interpretaciones cuantitativas en valores de absorbancia o porcentajes. Mientras que la prueba de LIVE/DEAD en los estudios reportados en este trabajo los autores se limitan a hacer una interpreta-

ción cualitativa y semicuantitativa sin arrojar datos estadísticamente significativos.

Adicional a esto, otro hallazgo importante que se pudo extraer de la presente investigación fue la repercusión que tienen la combinación de diferentes ensayos metabólicos en el mismo estudio. Estas combinaciones proporcionan datos relevantes y sólidos los cuales aportan mejor calidad de evidencia científica. Tal es el caso de los estudios realizados por *Debnath et. al* quién combina ensayos de 5,5', 6,6'-tetrachloro-1,1', 3,3'-tetraethylbenzimidazol-carbocyanine iodide (JC-1) el cual es una técnica que permite evaluar la integridad de la membrana mitocondrial (43), con LDH y MTT. Y el estudio realizado por *A. Wahl et. al* combina ensayos metabólicos de WST-1 y LDH.

A la luz de estos resultados se puede dilucidar que los ensayos metabólicos o combinación de ellos se posicionan como herramientas fundamentales para evaluar la proliferación y citotoxicidad celular. Estos hallazgos están en contraposición a aquellos estudios que no utilizan este tipo de pruebas. (44, 45, 46).

Discutiendo el quinto punto de los requisitos para considerar como relevante un estudio de proliferación celular sobre matrices, en este trabajo se pudo evidenciar que los estudios que plantean diferentes tiempos para la realización de sus experimentos cumplen con rigurosidad científica. Los hallazgos encontrados en esta revisión sobre todos los trabajos seleccionados proponían dentro de su diseño experimental para evaluar proliferación rangos de tiempo representados en 1, 3, 7 y 14 días principalmente. Sin embargo, ensayos como el LIVE/DEAD, WST-1, MTT también se pueden plantear en rangos de horas 24, 48, 72 y 96 horas tal como lo demuestran varios estudios de viabilidad celular (47, 48).

Los resultados encontrados en estos estudios ponen de manifiesto que la mejor tasa de proliferación y viabilidad celular está contemplada en un periodo de 7 a 14 días sobre los matrices de fibrina y quitosán (2,41,49-53).

Estos hallazgos están en concordancia con trabajos previamente reportados los cuales evalúan proliferación celular a diferentes rangos de días (10, 21,40).

Vale la pena resaltar que en esta investigación se descartaron varios estudios debido a que no cumplieron con rigurosidad metodológica. Algunos reportes presentaron combinación de diferentes biomateriales como poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), nanopartículas de hidroxiapatita dopadas con zinc y colágeno (54).

El análisis de la calidad de los estudios seleccionados permitió determinar que deben existir unos criterios mínimos a la hora de plantear investigaciones

in vitro encaminadas a la evaluación de la proliferación sobre matrices utilizados en ingeniería tisular y medicina regenerativa. Dichos criterios son: 1. describir la caracterización celular. 2. describir el subcultivo utilizado. 3. Analizar la morfología celular. 4. Usar o combinar ensayos metabólicos. 5. Plantear diferentes tiempos de desarrollo de los experimentos.

En este sentido, los siete trabajos seleccionados en esta revisión pusieron en evidencia que los matrices de fibrina y quitosán presentan características ideales para la proliferación celular. Además, los matrices de fibrina y quitosán se perfilan como biomateriales con buenas características en cuanto a biocompatibilidad para ser tenidos en cuenta en procesos de regeneración (2, 41,49-53). Sin embargo, solo cuatro estudios presentaron rigurosa metodología para sustentar estas afirmaciones en condiciones *in vitro*. Con el fin de contribuir a la rigurosidad científica se recomienda a los investigadores plantear diseños metodológicos que permitan obtener resultados de validez investigativa. Adicional a esto, también se hace necesario plantear estudios *in vivo* y ensayos clínicos aleatorizados controlados.

5. CONCLUSIÓN

Los estudios seleccionados en este trabajo de investigación que cumplieron con la rigurosidad metodológica demuestran las ventajas biológicas y mecánicas de los biomateriales de fibrina y quitosán y su capacidad para estimular la proliferación celular. Estos biomateriales podrían ser considerados como opciones para ser utilizados como matrices en protocolos de ingeniería tisular y medicina regenerativa.

Futuras investigaciones sobre evaluación de la proliferación celular sobre cualquier biomaterial deben estar direccionadas en plantear rigurosa metodología que permita la obtención de resultados fiables considerando: la descripción de la caracterización celular cuando se utilizan células mesenquimales, mencionar el subcultivo utilizado en los ensayos, analizar la morfología celular mediante técnicas microscópicas, contemplar la utilización de diferentes ensayos que evalúen la proliferación celular y tener en cuenta los tiempos en que se va a desarrollar la experimentación.

6. AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad Antonio Nariño en Bogotá-Colombia por el apoyo y financiamiento del proyecto 2016228.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De La Puente P, Ludeña D, Fernández A, Aranda JL, Varela G, Iglesias J. Autologous fibrin scaffolds cultured dermal fibroblasts and enriched with encapsulated bFGF for tissue engineering. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2011;99 A(4):648–54. DOI: 10.1002/jbm.a.33231
- Sheykhasan M, Qomi RT, Kalhor N, Mehdizadeh M, Ghiasi M. Evaluation of the ability of natural and synthetic scaffolds in providing an appropriate environment for growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cel. *Indian J Orthop*. 2015;49(5):561–8. DOI: 10.4103/0019-5413.164043
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7. DOI: 10.1080/14653240600855905
- Hsieh WC, Liao JJ, Li YJ. Characterization and cell culture of a grafted chitosan scaffold for tissue engineering. *Int J Polym Sci*. 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/935305>
- Singaravelu S, Ramanathan G, Raja MD, Nagiah N, Padmapriya P, Kaveri K, et al. Biomimetic interconnected porous keratin-fibrin-gelatin 3D sponge for tissue engineering application. *Int J Biol Macromol*. 2016;86:810–9. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.021
- Baksh D, Song L, Tuan RS. Adult mesenchymal stem cells: Characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. *J Cell Mol Med*. 2004;8:301–16. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2004.tb00320.x
- Chun HJ, Kim GW, Kim CH. Fabrication of porous chitosan scaffold in order to improve biocompatibility. *J Phys Chem Solids*. 2008;69(5–6):1573–6. DOI: 10.1080/09205063.2014.979386
- Girandon L, Kregar-Velikonja N, Božikov K, Barlič A. In vitro models for adipose tissue engineering with adipose-derived stem cells using different scaffolds of natural origin. *Folia Biol (Czech Republic)*. 2011;57(2):47–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631961/>
- Edwards RG. Stem cells today: A. Origin and potential of embryo stem cells. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(3):275–306. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60910-8
- Bhat S, Kumar A. Cell proliferation on three-dimensional chitosan-agarose-gelatin cryogel scaffolds for tissue engineering applications. *J Biosci Bioeng*. 2012;114(6):663–70. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2012.07.005
- Pezeshki-Modaress M, Rajabi-Zeleti S, Zandi M, Mirzadeh H, Sodeifi N, Nekookar A, et al. Cell-loaded gelatin/chitosan scaffolds fabricated by salt-leaching/lyophilization for skin tissue engineering: In vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2014;102(11):3908–17. DOI: 10.1002/jbm.a.35054

12. Ma J, Wang H, He B, Chen J. A preliminary in vitro study on the fabrication and tissue engineering applications of a novel chitosan bilayer material as a scaffold of human neonatal dermal fibroblasts. *Biomaterials*. 2001;22(4):331–6. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00188-5
13. Zhang YF, Cheng XR, Chen Y, Shi B, Chen XH, Xu DX, et al. Three-dimensional nanohydroxyapatite/chitosan scaffolds as potential tissue engineered periodontal tissue. *J Biomater Appl*. 2007;21(4):333–49. <https://doi.org/10.1177/0885328206063853>
14. Liu C, Xia Z, Czernuszka JT. Design and development of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. *Chem Eng Res Des*. 2007;85(7 A):1051–64. <https://doi.org/10.1205/cherd06196>
15. Snima KS, Jayakumar R, Lakshmanan VK. In vitro and in vivo biological evaluation of o-carboxymethyl chitosan encapsulated metformin nanoparticles for pancreatic cancer therapy. *Pharm Res*. 2014;31(12):3361–70. DOI: 10.1007/s11095-014-1425-0
16. Saintigny G, Bonnard M, Damour O, Collombel C. Reconstruction of epidermis on a chitosan cross-linked collagen-GAG lattice: Effect of fibroblasts. *Acta Derm Venereol*. 1993;73(3):175–80. DOI: 10.2340/0001555573175180
17. Katalinich M. Characterization of Chitosan Films for Cell Culture Applications. 2001;1–196. <https://digitalcommons.library.umaine.edu/etd/245>
18. Zhu Y, Liu T, Song K, Jiang B, Ma X, Cui Z. Collagen-chitosan polymer as a scaffold for the proliferation of human adipose tissue-derived stem cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2009;20(3):799–808. DOI: 10.1007/s10856-008-3636-6
19. Shimojo AAM, Perez AGM, Galdames SEM, Brissac ICDS, Santana MHA. Performance of PRP associated with porous chitosan as a composite scaffold for regenerative medicine. *Sci World J*. 2015;2015:396131. DOI: 10.1155/2015/396131
20. Zakhem E, Bitar K. Development of Chitosan Scaffolds with Enhanced Mechanical Properties for Intestinal Tissue Engineering Applications. *J Funct Biomater*. 2015;6(4):999–1011. DOI: 10.3390/jfb6040999
21. Sánchez-Muñoz I, Granados R, Holguín Holgado P, García-Vela JA, Casares C, Casares M. The use of adipose mesenchymal stem cells and human umbilical vascular endothelial cells on a fibrin matrix for endothelialized skin substitute. *Tissue Eng - Part A*. 2015;21(1–2):214–23. DOI: 10.1089/ten.TEA.2013.0626
22. Gomathysankar S, Halim AS, Yaacob NS, Noor NM, Mohamed M. Compatibility of porous Chitosan Scaffold with the attachment and proliferation of human adipose-derived stem cells in vitro. *J Stem Cells Regen Med*. 2016;12(2):79–86. DOI: 10.46582/jsrm.1202012
23. Kuci S, Kuci Z, Latifi-Pupovci H, Niethammer D, Handgretinger R, Schumm M, et al. Adult Stem Cells as an Alternative Source of Multipotential (Pluripotential) Cells in Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2009;4(2):107–17. DOI: 10.2174/157488809788167427
24. Breitbart AS, Mason JM, Urmacher C, Barcia M, Grant RT, Pergolizzi RG, et al. Gene-enhanced tissue engineering: applications for wound healing using cultured dermal fibroblast transduced retrovirally with the PDGF-B gene. *Ann Plast Surg*. 1999;43(6):632–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597824/>
25. Iyer P, Walker KJ, Madhally S V. Increased matrix synthesis by fibroblasts with decreased proliferation on synthetic chitosan-gelatin porous structures. *Biotechnol Bioeng*. 2012 May;109(5):1314–25. DOI: 10.1002/bit.24396
26. Chung E, Nam SY, Ricles LM, Emelianov SY, Suggs LJ. Evaluation of gold nanotracers to track adipose-derived stem cells in a PE-Glylated fibrin gel for dermal tissue engineering applications. *Int J Nanomed*. 2013 Jan 17;8:325–36. DOI: 10.2147/IJN.S36711
27. Pineda C, Londoño P. Adipose tissue derived mesenchymal stem cells, isolation and differentiation into osteogenic lineage. *Rev. Ing Biomed*. 2009;3(5):58–65. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-97622009000100010
28. Zhu Y, Liu T, Song K, Fan X, Ma X, Cui Z. Adipose-derived stem cell: A better stem cell than BMSC. *Cell Biochem Funct*. 2008;26(6):664–75. DOI: 10.1002/cbf.1488
29. Vedakumari WS, Ayaz N, Karthick AS, Senthil R, Sastry TP. Quercetin impregnated chitosan–fibrin composite scaffolds as potential wound dressing materials – Fabrication, characterization and in vivo analysis. *Eur J Pharm Sci*. 2017;97:106–12. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.11.012
30. Han CM, Zhang LP, Sun JZ, Shi HF, Zhou J, Gao CY. Application of collagen-chitosan/fibrin glue asymmetric scaffolds in skin tissue engineering. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010;11(7):524–30. DOI: 10.1631/jzus.B0900400
31. Wang ZH, Zhang J, Zhang Q, Gao Y, Yan J, Zhao XY, et al. Evaluation of bone matrix gelatin/fibrin glue and chitosan/gelatin composite scaffolds for cartilage tissue engineering. *Genet Mol Res*. 2016;15(3). DOI: 10.4238/gmr.15038431
32. Devi MP, Sekar M, Chamundeswari M, Moorthy A, Krithiga G, Murugan NS, et al. A novel wound dressing material- Fibrin-chitosan-sodium alginate composite sheet. *Bull Mater Sci*. 2012;35(7):1157–63. DOI: 10.4238/gmr.15038431
33. Albanna MZ, Bou-Akl TH, Walters HL, Matthew HWT. Improving the mechanical properties of chitosan-based heart valve scaffolds using chitosan fibers. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2012;5(1):171–80. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.08.021
34. Bodek KH, Nowak KM, Kozakiewicz M, Bodek A, Michalska M. Evaluation of Microcrystalline Chitosan and Fibrin Membranes as Platelet-Derived Growth Factor-BB Carriers with Amoxicillin. *Int J Polym Sci*. 2015;2015. DOI: 10.1186/s13065-019-0574-y
35. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, LeRoux MA. Concise Review: Role of Mesenchymal Stem Cells in Wound Repair. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(2):142–9. DOI: 10.5966/sctm.2011-0018

36. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Concise Review: Clinical Translation of Wound Healing Therapies Based on Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(1):44–50. DOI: 10.5966/sctm.2011-0024
37. Martín-Piedra MA, Garzon I, Oliveira AC, Alfonso-Rodríguez CA, Sanchez-Quevedo MC, Campos A, et al. Average cell viability levels of human dental pulp stem cells: An accurate combinatorial index for quality control in tissue engineering. *Cytotherapy.* 2013;15(4):507–18. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.11.017>
38. Leipzig ND, Shoichet MS. The effect of substrate stiffness on adult neural stem cell behavior. *Biomaterials.* 2009;30(36):6867–78. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.002
39. Ji C, Annabi N, Khademhosseini A, Dehghani F. Fabrication of porous chitosan scaffolds for soft tissue engineering using dense gas CO₂. *Acta Biomater.* 2011;7(4):1653–64. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.11.043
40. Sangsanoh P, Suwantong O, Neamnak A, Cheepsunthorn P, Pavasant P, Supaphol P. In vitro biocompatibility of electrospon and solvent-cast chitosan substrata towards Schwann, osteoblast, keratinocyte and fibroblast cells. *Eur Polym J.* 2010 Mar 1;46(3):428–40. <https://doi.org/10.1021/bm061152a>
41. Debnath T, Ghosh S, Potlapuvu US, Kona L, Kamaraju SR, Sarkar S, et al. Proliferation and differentiation potential of human adipose-derived stem cells grown on chitosan hydrogel. *PLoS One.* 2015;10(3):1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0120803
42. Wang W, He N, Feng C, Liu V, Zhang L, Wang F, et al. Human adipose-derived mesenchymal progenitor cells engraft into rabbit articular cartilage. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):12076–91. DOI: 10.3390/ijms160612076
43. Cossarizza A, Baccarani-Contri M, Kalashnikova G, Franceschi C. A new method for the cytofluorometric analysis of mitochondrial membrane potential using the J-aggregate forming lipophilic cation 5,5',6,6'-tetrachloro-1,1',3,3'-tetraethylbenzimidazolcarbocyanine iodide (JC-1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;197(1):40–5. DOI: 10.1006/bbrc.1993.2438
44. Mahmoud AA, Salama AH. Norfloxacin-loaded collagen/chitosan scaffolds for skin reconstruction: Preparation, evaluation and in-vivo wound healing assessment. *Eur J Pharm Sci.* 2016;83:155–65. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.12.026
45. Fukuda J, Khademhosseini A, Yeo Y, Yang X, Yeh J, Eng G, et al. Micromolding of photocrosslinkable chitosan hydrogel for spheroid microarray and co-cultures. *Biomaterials.* 2006;27(30):5259–67. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.05.044
46. Kim MS, Park SJ, Gu BK, Kim CH. Inter-connecting pores of chitosan scaffold with basic fibroblast growth factor modulate biological activity on human mesenchymal stem cells. *Carbohydr Polym.* 2012 Mar 1;87(4):2683–9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.11.060
47. Martín-Piedra MA, Garzon I, Oliveira AC, Alfonso-Rodríguez CA, Carriel V, Scionti G, et al. Cell viability and proliferation capability of long-term human dental pulp stem cell cultures. *Cytotherapy.* 2014;16(2):266–77. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.10.016
48. Oliveira AC, Rodríguez IÁ, Garzón I, Martín-Piedra MÁ, Alfonso-Rodríguez CA, García JM, et al. An early and late cytotoxicity evaluation of lidocaine on human oral mucosa fibroblasts. *Exp Biol Med.* 2014;239(1):71–82. DOI: 10.1177/1535370213503274
49. Park H, Karajanagi S, Wolak K, Aanestad J, Daheron L, Kobler JB, et al. Three-dimensional hydrogel model using adipose-derived stem cells for vocal fold augmentation. *Tissue Eng - Part A.* 2010;16(2):535–43. DOI: 10.1089/ten.TEA.2009.0029
50. Flynn L, Prestwich GD, Semple JL, Woodhouse KA. Adipose tissue engineering with naturally derived scaffolds and adipose-derived stem cells. *Biomaterials.* 2007;28(26):3834–42. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.05.002
51. Chung E, Rytlewski JA, Merchant AG, Dhada KS, Lewis EW, Suggs LJ. Fibrin-based 3D matrices induce angiogenic behavior of adipose-derived stem cells. *Acta Biomater.* 2015;17:78–88. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.01.012
52. Mohamed M, Gomanthysankar S, Mat Saad AZ, Noorsal K, Halim AS. Viability of adipose-derived stem cells (ASCs) on porous chitosan scaffold. *Int J Pharm Sci Res.* 2015;6(9):3781–1787. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(9\).3781-87](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(9).3781-87)
53. Wahl E, Fierro F, Peavy T, Hopfner U, Dye J, Machens H-G, et al. In vitro evaluation of scaffolds for the delivery of mesenchymal stem cells to wounds. *BioMed Research International.* 2015; 1-14. DOI: 10.1155/2015/108571
54. Ghorbani FM, Kaffashi B, Shokrollahi P, Seyedjafari E, Ardeshtyrlajimi A. PCL/chitosan/Zn-doped nHA electrospun nanocomposite scaffold promotes adipose derived stem cells adhesion and proliferation. *Carbohydr Polym.* 2015 Mar 15;118:133–42. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.10.071

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez Alfonso CA, González Colmenares G, Dávila A, Marín C, Villamarín S, Garzón HS, et al. Evaluación de la proliferación de células adiposas en andamios de fibrina y quitosan: Revisión sistemática. *Actual Med.* 2020;811(105):209-220. DOI: 10.15568/am.2020.811.rev02

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



TUMOR ESTROMAL ESCLEROSANTE DE OVARIO. RETO EN EL DIAGNÓSTICO

SCLEROSANT OVARY STROMAL TUMOR. DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CHALLENGE

Caro Cuenca, Teresa¹; Sanz Zorrilla, Alicia¹; Leiva-Cepas, Fernando^{1,3}; Medina Pérez, Manuel²

¹UGC de Anatomía Patológica, Hospital Universitario "Reina Sofía", Córdoba, España.

²UGC Intercentros de Anatomía Patológica, Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla). España.

³Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba. España.

Recibido: 12/01/2019 | Revisado: 02/02/2020 | Aceptado: 19/04/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.cc01

Actual Med. 2020; 105(811): 222-225

Caso Clínico

RESUMEN

Se presenta el caso de un tumor estromal esclerosante ovárico en una mujer de la tercera década de la vida. Estos tumores derivan del estroma-cordones sexuales del ovario, tienen una escasa incidencia y presentan un comportamiento benigno. Se revisa la literatura disponible hasta el momento, dada la importancia del adecuado diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

We present the case of a stromal ovarian sclerosing tumor in a woman of the third decade of life. These tumors derive from the stroma-sexual cords of the ovary, have a low incidence and exhibit a benign behavior. the available literature is reviewed to date, given the importance of proper differential diagnosis.

Palabras Clave:

Ovario;
Estromal;
Neoplasia;
Cordones sexuales.

Keywords:

Ovary;
Stromal;
Tumor;
Sex cords.

INTRODUCCIÓN

El tumor estromal esclerosante de ovario (TEEO) es una neoplasia benigna poco frecuente, derivada del estroma-cordones sexuales del ovario. Se presenta en mujeres entre la segunda y tercera décadas de la vida. Clínicamente, la mayoría de las pacientes presentan irregularidades menstruales, dolor abdominal y/o pélvico, a veces con actividad hormonal (anovulación, infertilidad, virilización) e incluso ascitis y síndrome de Meigs (1).

Macroscópicamente, suelen ser tumores sólidos con áreas de edema y pequeñas zonas quísticas, con un patrón histológico característico de células fusiformes mezcladas con otras luteinizadas, de citoplasma amplio, en un estroma mixoide hipocelular o densamente colagenizado, que se disponen en un patrón pseudolobular (2,3). En este caso, se describe un tumor estromal esclerosante de ovario donde la histopatología fue fundamental para el diagnóstico definitivo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta un TEEO en una paciente de la tercera década de la vida que debutó como masa ovárica unilateral de 5 cm.

Macroscópicamente consistía en una lesión sólida, circunscrita, de superficie externa lisa, y, al corte, centro translúcido edematoso, y periferia amarillenta (figura 1). El estudio histopatológico mostró una tumoración heterogénea, de distribución irregular. Más celular en la periferia. La zona central mostraba aspecto pseudo-lobulado, con nidos celulares separados por un estroma edematoso o colagenizado.

La trama vascular era prominente en toda la lesión, con vasos de paredes finas y luz irregular, de tipo hemangiopericitóide (figura 2 a). Estaba compuesto por dos tipos de células, unas fusiformes y otras luteinizadas, de citoplasma vacuolado (figura 2 b).

Correspondencia

Teresa Caro Cuenca

UGC de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, sn · 14004, Córdoba, España.

E-mail: mariat.caro.sspa@juntadeandalucia.es

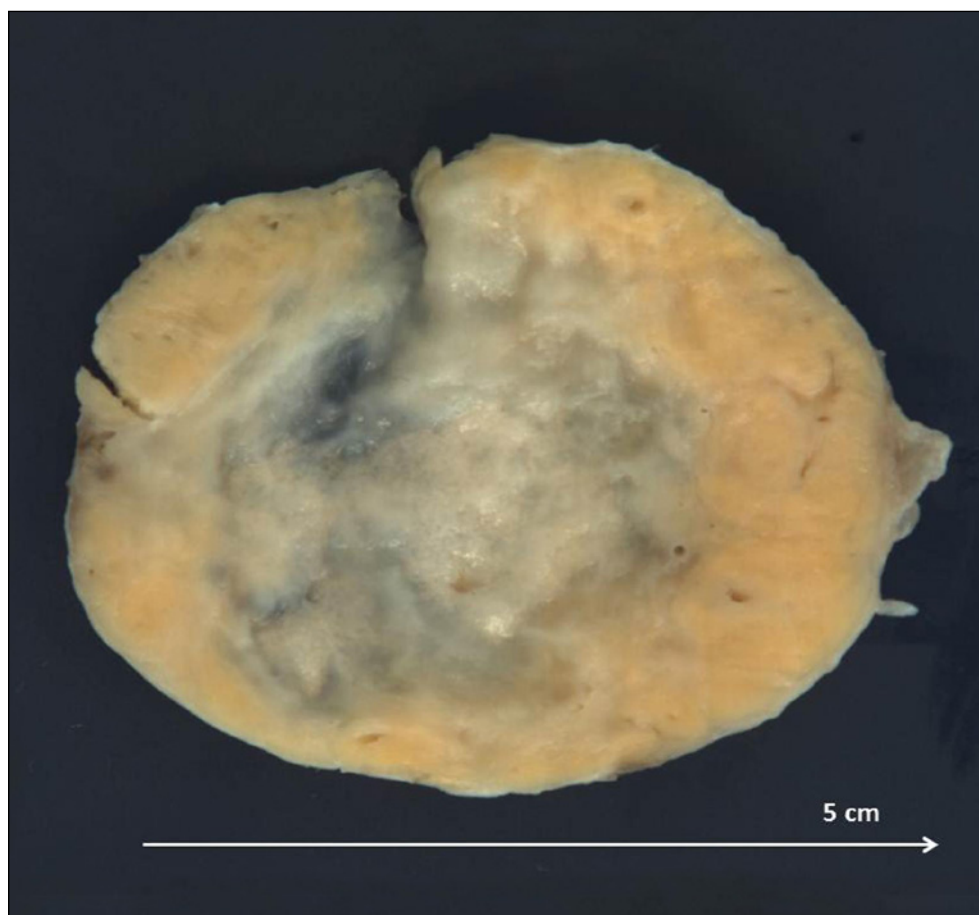


Figura 1. Imagen macroscópica de la tumoración en corte transversal. Se corresponde con una lesión sólida, circunscrita, de superficie externa lisa, y un centro translúcido edematoso, y periferia amarillenta al corte.

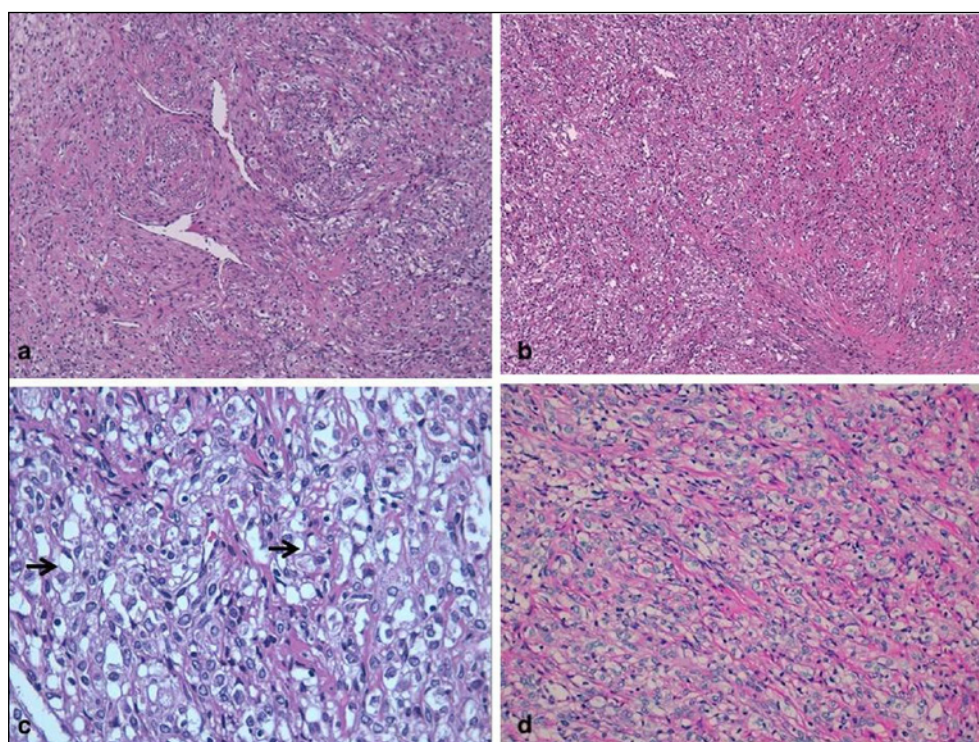


Figura 2. Imagen microscópica con H-E y PAS. A y B. Imagen a bajo aumento (4x) donde se evidencia trama vascular prominente en toda la lesión, con vasos de paredes finas y luz irregular (hemangiopericitoide). Destacan dos poblaciones celulares: fusiformes y luteinizadas (citoplasma vacuolizado). C. Imagen a mayor aumento (20x), donde se aprecian algunas células que adquieren morfología en anillo de sello que son PAS negativas (D).

Algunas de estas últimas adquieren morfología de células en anillo de sello (figura 2 c), y son PAS negativas (figura 2 d). Las células neoplásicas muestra-

ban expresión inmunohistoquímica de calretinina, inhibina (en las células luteinizadas) (figura 3 a y 3 b) y actina (en las células fusiformes).

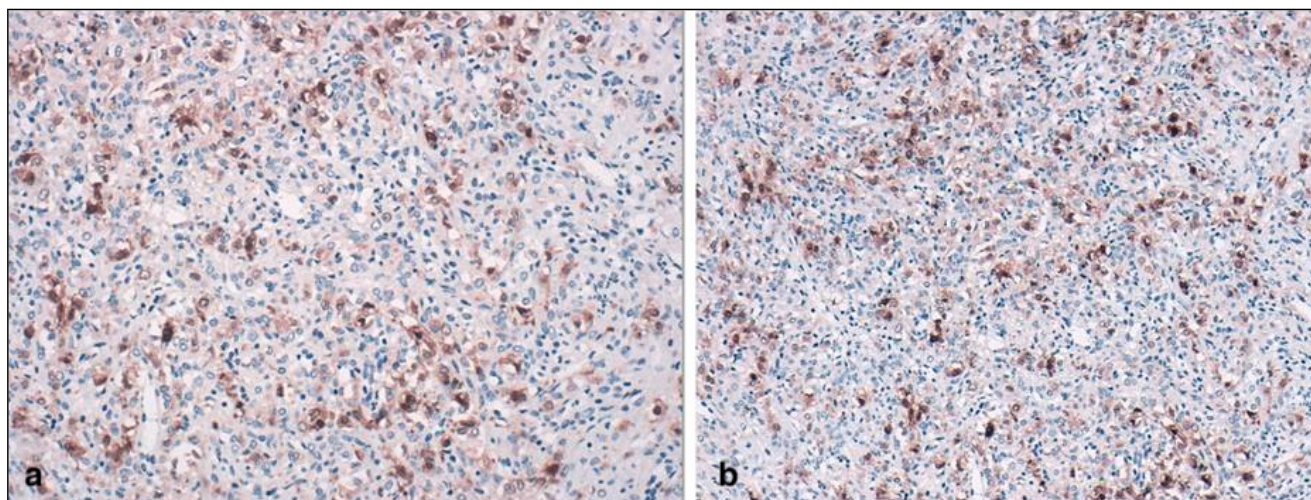


Figura 3. Imagen inmunohistoquímica para calretinina e inhibina. Se observan células luteinizadas con expresión de calretinina e inhibina.

DISCUSIÓN

El TEEO se incluye en la última clasificación de la OMS (2014) en el grupo de tumores derivados del estroma-cordones sexuales como tumores estromales puros (2).

Llegan a suponer entre el 2-6% de los tumores estromales ováricos (4). La presentación habitual es en mujeres entre los 18-30 años. Habitualmente son unilaterales. La clínica es inespecífica, presentándose bien de forma incidental, o en ocasiones con alteraciones menstruales o disconfort abdominal por compromiso de espacio. De forma habitual, no son funcionantes, aunque hay casos publicados en la literatura que sí lo son, con producción androgénica o estrogénica (5). A nivel radiológico, el TEEO suele mostrar captación de contraste aumentada, mostrando una masa sólida homogénea de tamaño variable, pero según las series suele ser mayor de 7 cm, de ahí la clínica inespecífica más habitual.

El diagnóstico debe ser anatomopatológico. Se suele presentar como un tumor circunscrito, como nuestro caso, con un área central blanquecina laxa, que a veces condiciona un patrón quístico más o menos prominente, con una porción periférica de coloración amarillenta y consistencia gomosa (6). En otros casos el edema es muy importante, y el tumor es predominantemente quístico (7).

Respecto al estudio histológico, suele mostrar un patrón relativamente constante, estando la mayor variabilidad en relación con la presencia de células luteinizadas (8,9,10). Cuando estas son prominentes se plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores estromales puros, que aunque tienen similitudes histológicas, sus características generales difieren. Así, con el tecoma. Este último se presenta de forma más frecuente en la menopausia y no suele mostrar patrón pseudolobular.

También hay que hacer diagnóstico diferencial con el fibroma ovárico, aunque puede ocurrir en mujeres jóvenes, la media de edad está en 50 años aproximadamente. Presenta de vasos y células luteinizadas pero carece de disposición heterogénea y patrón pseudolobular (11).

La morfología del TEEO cambia durante el embarazo, observándose aumento difuso de células luteinizadas que pueden ocultar el patrón vascular y pseudolobular del tumor estromal esclerosante y puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el tumor de células esteroideas (13).

La presencia de células en anillo de sello obliga a descartar un tumor metastásico, principalmente de origen gastrointestinal o mamario. Este suele ser bilateral y ocurre en pacientes de más edad. Es el diagnóstico diferencial de mayor relevancia clínica. Para ello se utilizan las siguientes técnicas: PAS, citoqueratina y EMA. Las células luteinizadas no muestran expresión inmunohistoquímica de citoqueratina ni EMA y el PAS es negativo, mientras que en el tumor metastásico ocurre lo contrario, por lo que son de gran ayuda en el diagnóstico definitivo (8,9).

El uso de las técnicas inmunohistoquímicas es muy limitado en relación con otros tumores estromales, por tanto, la morfología es fundamental para el diagnóstico (13).

Por otro lado, tal y como establece la literatura, el comportamiento clínico del TEEO es benigno, sin recidivas (10,11,12), como en nuestro caso, que la paciente se encuentra asintomática 4 años después del diagnóstico.

En conclusión, el TEEO requiere de una combinación precisa de clínica, radiología e histopatología, al implicar un diagnóstico diferencial entre entidades que pueden mimetizar diferentes tumores como el tecoma, el fibroma/fibrosarcoma, el de células esteroideas y el tumor de Krukenberg. Así mismo, un correcto diagnóstico asegura un buen pronóstico evitando comprometer la vida reproductiva de la paciente, y las comorbilidades asociadas a la cirugía de una masa tumoral de gran tamaño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan S, Singh V, Khan ID, Panda S. Sclerosing stromal cell tumor of ovary. *Med J Armed Forces India*. 74:386-389. 2018. DOI: 10.1016/j.mjafi.2017.09.007
2. Kurman J, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RJ. Who Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014.
3. Reichert RA. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. An atlas and text. Lippincott Williams and Wilkins. 2012.
4. Haroon S, Zia A, Idrees R, Memon A, Fatima S, Kayani N. Clinicopathological spectrum of ovarian sex cord-stromal tumors; 20 years retrospective study in a developing country. *J Ovarian Res*. 6(1):87. 2013. DOI: 10.1186/1757-2215-6-87
5. Özdemir Ö, Atalay C, Eren E, Özhamam E. Stromal tumor of the sclerosing ovary in a postmenopausal woman who presents with virilization. *J Exp Ther Oncol*. 11(3):213-216. 2016. DOI: 10.1097/MD.00000000000018171
6. Zapardiel Gutiérrez I, Carretero Albiñana L, de la Fuente Valero J, Gallego Villaescusa I, Álvarez Álvarez P, Bajo Arenas JM. Tumor esclerosante estromal: una neoplasia ovárica excepcional. *Prog Obstet Ginecol*. 52(11):648-652. 2009. URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2013/mec134j.pdf>
7. Young RH. Ovarian tumors and tumors-like in the first decades. *Semin Diagn Pathol*. 31: 382-426. 2014. DOI: 10.1053/j.semdp.2014.08.001
8. Kaygusuz EI, Cesur S, Cetiner H, Yavuz H, Koc N. Sclerosing stromal tumours in young women: clinicopathologic and immunohistochemical spectrum. *J Clin Diagn Res*. 7(9): 1932-1935. 2013. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6031.3373
9. Zekioglu O, Ozdemir N, Terek C, Ozsaran A, Dikmen Y. Clinicopathological and Immunohistochemical analysis of sclerosing stromal tumours of the ovary. *Arch Gynecol Obstet*. 282: 671-676. 2010. DOI: 10.1007/s00404-010-1373-9
10. Qureshi A, Raza A, Kayani N. The morphologic and immunohistochemical spectrum of 16 cases of sclerosing stromal tumours of the ovary. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53: 658-660. URL: <https://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2010;volume=53;issue=4;page=658;epage=660;aulast=Qureshi>
11. El hafez AA. Sclerosing stromal tumor of the ovary: a rare entity with distinctive features. *Case Reports in Clinical Pathology*. 1:5-7. 2014. DOI: 10.5430/crcp.v1n1p5
12. Bairwa S, Satakar RN, Kalhan S, Garg S, Sangwaiya A, Singh P. Sclerosing stromal tumor: a rare ovarian neoplasm. *Iran J Pathol*. 12(4): 402-405. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844687/>
13. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology*. 50(1): 5-15. 2018. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.007

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Caro Cuenca T, Sanz Zorrilla A, Leiva-Cepas F, Medina Pérez M. Tumor estromal esclerosante de ovario. Reto en el diagnóstico. *Actual Med*. 2020;811(105):222-225. DOI: 10.15568/am.2020.811.cc01

DISECCIÓN AÓRTICA. EL RETO DIAGNÓSTICO EN LA ATENCIÓN SANITARIA EXTRAHOSPITALARIA

AORTIC DISSECTION. THE DIAGNOSTIC CHALLENGE IN OUT-OF-HOSPITAL HEALTH CARE

Madeira Martins, João Miguel¹; Waitotó Aguirre, Lizdeiny²; Rodríguez Jiménez, Elisa³; Gálvez Torres, Francisco José³; Leiva-Cepas, Fernando^{4,5}

¹ Servicio de Urgencias y Cuidados Críticos del Hospital San Juan de Dios. Córdoba. España.

² Servicio de Urgencias y Cuidados Críticos del Hospital Alto Guadalquivir.

³ Socorrismo y Servicios SL. Córdoba. España.

⁴ Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba. España.

⁵ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

Recibido: 15/07/2019 | Revisado: 03/09/2019 | Aceptado: 29/06/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.cc02

Actual Med. 2020; 105(811): 226-229

Caso Clínico

RESUMEN

Se presenta un caso de dolor torácico asociado a debilidad de ambos miembros inferiores secundaria a una disección aórtica, una patología poco frecuente, que puede debutar de múltiples formas clínicas, caracterizada por una elevada morbimortalidad. En este caso clínico se revisa la clínica más frecuentemente asociada a esta patología, el diagnóstico y las complicaciones derivadas de su tratamiento, destacando la necesidad de un diagnóstico precoz.

El médico de urgencias debe estar familiarizado con esta enfermedad, considerándola en el diagnóstico diferencial de todo aquel paciente que consulte por dolor torácico.

Palabras Clave:

Dolor torácico;
Disección;
Hipertensión;
Aorta.

ABSTRACT

We present a case of chest pain associated with lower limbs weakness secondary to acute aortic dissection, an uncommon illness, that can debut in various ways presenting a high morbimortality.

In this case we review the most common symptoms associated to this clinical entity, its diagnosis and complications related to its treatment, underlining the importance of an early diagnosis.

The emergency physician must be familiarized with this pathology, in order to, consider it in the differential diagnosis of every patient that consult for chest pain.

Keywords:

Chest pain;
Dissection;
Hypertension;
Aorta.

INTRODUCCIÓN

El síndrome aórtico agudo (SAA), se define como el proceso agudo de la pared aórtica que afecta a su capa media, condicionando un alto riesgo de rotura vascular (1). Dicho síndrome está formado por tres entidades: la disección aórtica (DA), el hematoma intramural y la úlcera penetrante. La DA constituye la entidad más frecuente en el SAA, y se caracteriza por un desgarro en la túnica íntima aórtica con la posterior disección de su capa media.

Se clasifica en función de la presencia y localización de los desgarros primitivos, así como la extensión retrógrada o anterógrada de la disección, para lo cual se emplean dos clasificaciones, la de Stanford (la más usada) y la de DeBakey (2). La manifestación clínica más frecuente es el dolor torácico asociado a hipertensión arterial (HTA), acompañado de sintomatología isquémica de los territorios vasculares afectados.

El objetivo de este caso clínico es indicar la importancia de considerar la DA en el diagnóstico diferencial

Correspondencia

Fernando Leiva-Cepas

Dpto. de Ciencias Morfológicas y Sociosanitarias. Facultad de Medicina y Enfermería.

Universidad de Córdoba. Avda. Menéndez Pidal, sn · 14004, Córdoba, España.

E-mail: fernando.leiva.sspa@juntadeandalucia.es

del dolor torácico, especialmente en pacientes con clínica sugestiva de SAA e HTA asociada (3) Ante la sospecha clínica, debe realizarse precozmente una técnica de imagen para confirmar el diagnóstico, e iniciar el tratamiento precoz.

CASO CLÍNICO

Varón de 44 años con HTA en tratamiento con medidas higiénico-dietéticas que acude a urgencias trasladado en UVI móvil, la cual, acudió a su domicilio por cuadro de dolor centrotorácico opresivo de instauración brusca irradiada hacia región interescapular acompañado de cortejo vegetativo de media hora de evolución, así como, de debilidad en ambos miembros inferiores (MMII), además de dolor en miembro inferior derecho -EVA10/10-. Tras valoración domiciliar por el equipo de emergencias, donde se objetivan cifras tensionales de 230/190 mmHg, que persiste pese a tratamiento hipotensor; se decide traslado a centro hospitalario, donde la HTA es refractaria al tratamiento.

A su llegada a urgencias, destacan cifras tensionales de 209/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 lpm, impresionando al paciente de gravedad. En la exploración física: frialdad en ambos miembros inferiores, y disminución bilateral de pulsos femorales, poplíteos, pedio y tibial posterior, estando ausentes en el miembro derecho; y dolor intenso en la movilización activa-pasiva de ambas extremidades inferiores.

Se administra analgesia con opioides y perfusión de nitroglicerina. Pruebas complementarias: ECG y radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. Analíticamente destaca creatinina de 1,4 mg/dl. Ecodoppler de miembro inferior derecho con ausencia de pulso femoral. En el TAC de tórax se observa una disección de aorta torácica con punto de entrada a nivel de cayado, disección retrógrada hasta raíz aórtica y disección anterógrada hacia aorta descendente, compatible con DA tipo A de Stanford, derivando al paciente a hospital de referencia.

En el hospital, se procede a intervención quirúrgica urgente con colocación de tubo supracoronario, ingreso en UCI, donde se amplía estudio con angiotac de aorta abdominal (*Figura 1*) y de MMII, en el que se objetiva afectación de arteria mesentérica superior, estenosis significativa de su calibre con extensión a vasos ilíacos.

El paciente presenta un importante empeoramiento clínico en los días posteriores, por hemiplejía izquierda, disartria y paresia facial, por infarto en territorio de arteria cerebral media derecha de origen embólico, identificada en TAC de cráneo (*Figura 2*). Por la mala perfusión, pese a bypass iliaco bilateral, el paciente presenta rabdomiólisis, que precisa fasciotomía bilateral sin mejoría, empeorando la función renal, hepática por el síndrome compartimental resistente a medidas médico-quirúrgicas, falleciendo a los 3 días de ingreso.



Figura 1. AngioTAC abdominal. Imagen de disección aórtica abdominal, puede apreciarse la luz verdadera y la falsa luz.

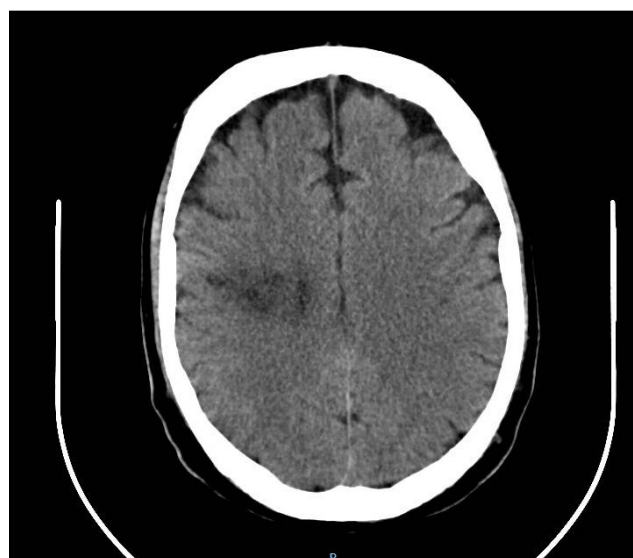


Figura 2. TAC de cráneo sin contraste. Hipodensidad temporal derecha.

DISCUSIÓN

El dolor torácico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en urgencias, tanto hospitalarias como extrahospitalarias (4), representando un auténtico reto diagnóstico para el clínico, ya que el diagnóstico diferencial implica distintas etiologías que varían desde cuadros banales a otros de gran letalidad (5).

El SAA tiene una incidencia estimada de 20-40 casos/millón de habitantes/año, de los cuales el 80% son disecciones.

La DA se caracteriza por un desgarramiento en la túnica íntima aórtica, con exposición de la capa media subyacente al flujo sanguíneo, que la diseca, ocasionando

nando una separación de esta en dos partes con la formación de dos luces vasculares, una verdadera y una falsa (6).

La clasificación de Stanford de la disección aórtica distingue entre los tipos A y B. En el tipo A, la disección afecta a la aorta ascendente, mientras que en el tipo B sólo está afectada la aorta descendente (2,7).

La DA de aorta ascendente se asocia a HTA, necrosis quística de la media y síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos, mientras que, las disecciones de aorta descendente suelen asociarse con aterosclerosis o HTA (3).

Su frecuencia aumenta en pacientes con coartación de aorta, válvula aórtica bicuspidéa, y raras veces se produce en el tercer trimestre del embarazo en mujeres sin factores de riesgo cardiovasculares (6).

Su manifestación clínica más frecuente es el dolor torácico asociado a HTA (hasta en el 80% de los casos, aunque, también puede estar asociada a hipotensión en aquellos casos que cursen con taponamiento cardíaco), así como, de una diversidad de síntomas derivada de la isquemia de los diversos territorios vasculares afectados (2,3,8).

El dolor torácico es el síntoma predominante, descrito como súbito, pulsátil, desgarrador y migratorio en función de la progresión de la disección, de modo que, en la disección de aorta ascendente, el dolor se localiza en cara anterior de tórax, cuello y región mandibular, mientras que, en la disección de aorta descendente el dolor se ubica en región interescapular, y por último un dolor abdominal o lumbar sugiere disección de aorta abdominal (3,7).

La DA debe considerarse ante todo paciente con dolor torácico intenso e HTA asociada y con un electrocardiograma normal, como el caso del paciente en cuestión, que refería, además, debilidad en ambos miembros inferiores, con ausencia de pulsos, lo que orienta, desde el punto de vista semiológico a una amplia extensión de la disección; a esto se le añade la alteración de los parámetros de función renal. La afectación de la aorta abdominal suele cursar con dolor abdominal intenso, hecho no objetivado en nuestro paciente (3,7).

Como único factor de riesgo del paciente destaca la HTA, que es el factor de riesgo más frecuente en la disección aórtica (3,7,8).

La prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la DA es el TAC con contraste, con una sensibilidad y especificidad del 90 y el 85%, respectivamente, cuya precocidad ante la sospecha diagnóstica mejora la supervivencia inmediata (9). La estabilización clínica inicial del paciente es fundamental, con normalización de cifras tensionales y el tratamiento del dolor recurriendo a morfínicos si es preciso.

El daño neurológico en la cirugía de la disección aórtica es multifactorial, y puede ocasionarlo la duración prolongada de la parada circulatoria, eventos embólicos y/o mala perfusión cerebral por flujo preferencial por la falsa luz (10).

Las complicaciones neurológicas postoperatorias son una causa frecuente de morbimortalidad en la cirugía de la disección aórtica, con una incidencia estimada de un 10-20%, destacando el ACVA postoperatorio causado principalmente por eventos embólicos tal como en el caso de nuestro paciente (10).

La disección aórtica es una enfermedad poco frecuente pero altamente letal, tiene una mortalidad inmediata del 1% en el plazo de una hora y con una supervivencia a las 2 semanas de tan sólo el 25% en los pacientes que no reciben el tratamiento adecuado, por lo que, es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005; 112:3802-3813. DOI: 10.1161/circulationaha.105.534198
2. Gómez-Rubio J, Bárcena-Atalaya AB, Caballero-García FJ. Disección Aórtica Aguda, lo fundamental de la historia clínica y la exploración física. *Semergen*. 2014; 4:228-231. DOI: 10.1016/j.semerg.2013.12.011
3. Girón Prieto MS, García Prieto G, Martínez-Zaldívar Moreno M. Presentación atípica de síndrome coronario agudo en paciente joven. *Actual Med*. 2014; 99(792):110-111.
4. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J*. 2018; 39(9):739-749d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx319
5. Evangelista A, Padilla F, López-Ayerbe J, Calvo F, López-Pérez JM, Sánchez V, Moris C, Fernández-Tarrío R, San Román JA, Saura D, Nistal F, Alegret JM, Gallego P, Aguilar R. Registro Español del Síndrome Aórtico Agudo (RESA). La mejora en el diagnóstico no se refleja en la reducción de la mortalidad. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:255-262.
6. Kamel H, Roman MJ, Pitcher A, Devereux RB. Pregnancy and the risk of Aortic dissection or rupture: A cohort-crossover analysis. *Circulation*. 2016; 134(7): 527-33. DOI: 10.1161/circulationaha.116.021594
7. Bustamante-Munguira J, Juez M. Síndrome Aórtico Agudo. *Cir Cardiov*. 2016; 23:38-44. DOI: 10.1016/j.circv.2014.12.002
8. Lourenco S, Neves Z, Pacheco MH, Malhado JA. Disección aórtica aguda indolora: el reto de un diagnóstico difícil en un paciente con insuficiencia cardíaca. *Med Intensiva*. 2011; 35(7):446-452. DOI: 10.1016/j.medin.2010.12.001

9. Zamorano JL, Pérez de Isla L, González R, Almería C, Rodrigo JL. Diagnóstico por imagen en el síndrome aórtico agudo. Rev Esp Cardiol. 2003; 56(5):498-508.
10. Martín CE, Forteza A, Pérez E, López MJ, Centeno J, Blázquez JA, De Diego J, García D, Cortina JM. Factores predictores de mortalidad y reoperación en la cirugía de la disección aórtica aguda tipo A: 18 años de experiencia. Rev Esp Cardiol. 2008; 61(10):1050-1060. 2008.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Los autores declaran no haber recibido financiación externa.

Se ha obtenido consentimiento informado para la realización de este caso clínico.

Si desea citar nuestro artículo:

Madeira Martins JM, Waitotó Aguirre L, Rodríguez Jiménez E, Gálvez Torres FJ, Leiva-Cepas F. Disección aórtica. El reto diagnóstico en la atención sanitaria extrahospitalaria. Actual Med. 2020;811(105):226-229. DOI: 10.15568/am.2020.811.cc02

MELANOMA CONJUNTIVAL DE EVOLUCIÓN RÁPIDA

RAPIDLY PROGRESSIVE CONJUNCTIVAL MELANOMA

González-Andrades, Miguel¹; Ríos-Pelegrina, Rosa²; González Gallardo, M. Carmen³; Padilla Torres, Jose³; McAlinden, Colm⁴

¹ Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario San Cecilio, Córdoba.

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Cecilio Granada.

³ Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

⁴ Department of Ophthalmology, Princess of Wales, Abertawe Bro Morgannwg University Health Board, Reino Unido.

Recibido: 19/02/2019 | Revisado: 30/07/2019 | Aceptado: 21/01/2021

DOI: 10.15568/am.2020.811.cc03

Actual Med. 2020; 105(811): 230-232

Caso Clínico

RESUMEN

Hombre de 73 años que presenta una lesión nodular pigmentada a nivel inferonasal de su conjuntiva bulbar. El estudio histopatológico mostró una proliferación neoplásica melanocítica caracterizada por una proliferación vascular en la base de la lesión con células invasivas de melanoma positivas para Melan-A. El paciente fue sometido a una escisión y una esclerotomía superficial. No se evidenciaron signos de recurrencia después de 12 meses de seguimiento. Sin embargo, es necesario realizar un seguimiento a más largo para mayor seguridad.

Palabras Clave:

Melanoma conjuntival;
Oncología ocular;
Melan-A.

ABSTRACT

A 73-year-old male presented with a pigmented nodular lesion in the inferonasal bulbar conjunctiva. Histopathological examination revealed a neoplastic melanocytic proliferation. This was characterized by vessel proliferation within the base of the lesion and invasive melanoma cells, positive for Melan-A. The patient underwent a dry "no touch" excision and a superficial sclerectomy. There were no signs of recurrence after 12 months of follow-up. However, it is necessary to perform a longer follow-up for greater security.

Keywords:

Conjunctival melanoma;
Ocular oncology;
Melan-A.

INTRODUCCIÓN

El nevus conjuntival es el tumor melanocítico más frecuente y tiene una baja probabilidad de malignización (aproximadamente 1%). Los nevus pueden ser clasificados por su composición, en quísticos o no. También por la presencia o ausencia de pigmentación, así como por su localización. Estas lesiones generalmente aparecen en las dos primeras décadas de la vida. Pueden sufrir procesos inflamatorios, especialmente en niños y adolescentes que pueden llevar a confundirlas con lesiones malignas. Los signos asociados con posible transformación maligna incluyen: presentación después de la segunda década, crecimiento rápido o aumento de pigmentación, existencia de vasos nutricios prominentes y localización palpebral o en fornix (1).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 73 años que refería la aparición en su ojo derecho de una lesión pigmentada de crecimiento rápido en las últimas 2 semanas no asociando ningún tipo de síntoma visual.

El paciente no tenía ningún antecedente médico de interés. En la exploración de su ojo derecho presentaba un agudeza visual de 20/25. En el examen con lámpara de hendidura se observó una lesión nodular pigmentada adherida a los tejidos subyacentes a nivel inferonasal de su conjuntiva bulbar próxima a la carúncula (Imagen A). También existían signos de ectropion senil y blefaritis. La exploración del fondo de ojo fue normal.

Correspondencia

M. Carmen González Gallardo

Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Av del Conocimiento, 33 · 18016 Granada, España.

E-mail: carmengonzalez23283@hotmail.com

El estudio histopatológico reveló la existencia de una lesión neoplásica melanocítica compatible con melanoma conjuntival. En este estudio se observaron la existencia de proliferación vascular en la base de la lesión (Imagen 1B) y células invasivas de melanoma positivas para Melan-A (Imagen 1C).

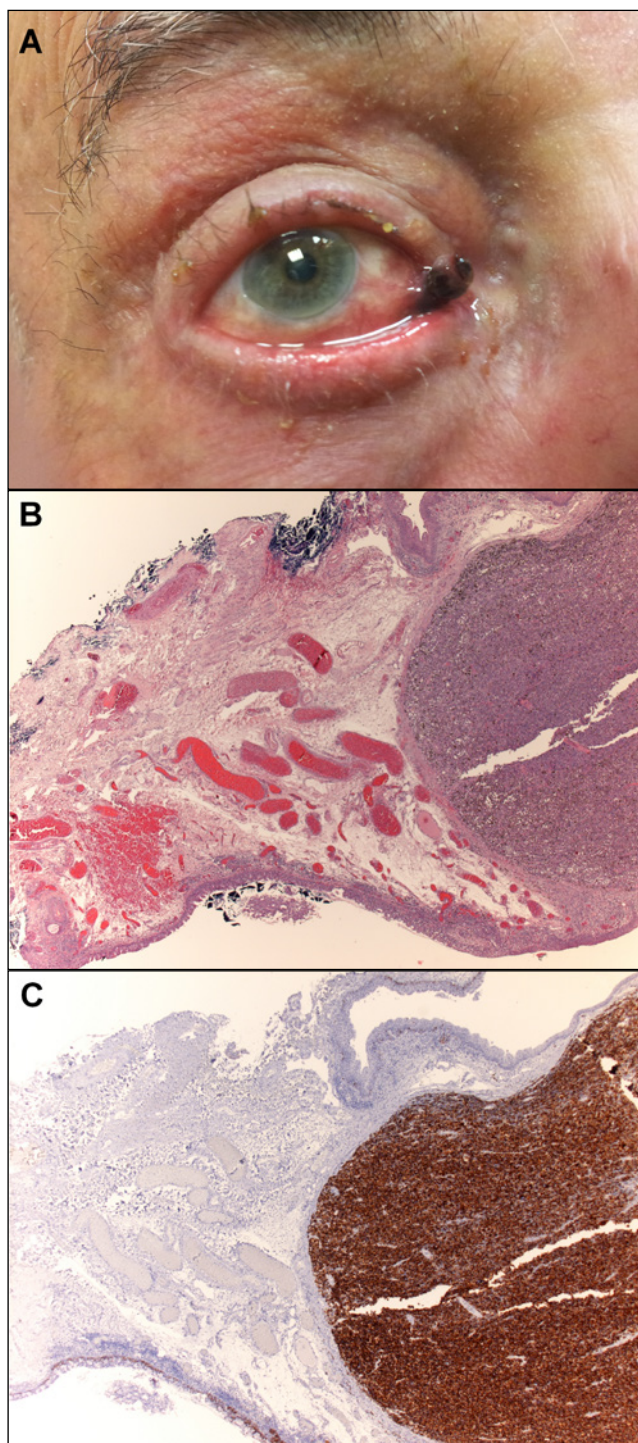


Figura 1.
A. Melanoma conjuntival próximo a la carúncula.
B. Estudio histopatológico con hematoxilina-eosina mostrando una lesión neoplásica con vasos proliferando en la base de la misma.
C. Células invasivas de melanoma positivas para Melan-A.

El paciente fue derivado al servicio de oncología para valoración. No se encontraron signos de metástasis (el estudio de extensión incluyó estudio ecográfico del hígado y tomografía axial computarizada del tórax). El paciente fue sometido a cirugía con escisión seca de no contacto y a una esclerotomía superficial sin necesidad de terapia adyuvante. No se han evidenciado signos de recurrencia tras 12 meses de seguimiento.

El principal diagnóstico diferencial se realizó con el nevus conjuntival. Sin embargo, debido al rápido crecimiento de esta lesión, también se sospechó que la lesión pudiera ser un granuloma, que es una lesión benigna de tipo inflamatorio.

DISCUSIÓN

El melanoma conjuntival es una lesión maligna agresiva ocular y unilateral que puede ser pigmentada o no, y que tiene una incidencia de 0,2-0,8 por millón de personas y año en individuos caucásicos, y que raramente afecta a no caucásicos. La edad media de presentación es de 60 años. Aparecen metástasis en un 20-30% de los casos con una mortalidad del 12-19% a los 5 años y 30% a los 10 años (2). Las metástasis se producen con mayor frecuencia a pulmón, cerebro, hígado, piel, huesos y tracto gastrointestinal (3). El screening sistémico en los casos de alto riesgo debe incluir radiografía de cuello, ecografía de hígado y análisis del perfil hepático. Otras alternativas en el estudio de extensión son la tomografía por emisión de positrones y la tomografía axial computarizada. Las opciones terapéuticas incluyen quimioterapia, radioterapia y crioterapia (4).

En nuestro caso, nuestro paciente fue sometido a escisión quirúrgica. Este caso pone de manifiesto la importancia del tratamiento rápido en estos tipos de lesión. Esta rápida progresión pudo llevar a un error diagnóstico al no ajustarse al patrón de crecimiento habitual que siguen la mayoría de estas lesiones y por tanto pudo haber sido tratado de modo incorrecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Lond)*. 2013;27(2):142-52. DOI: 10.1038/eye.2012.254.
- De Potter P, Shields CL, Shields JA, Menduke H. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(10):624-30. DOI: 10.1038/eye.2012.254

3. Feng G, Yi Y, Li Y. 777 cases of the primary conjunctival neoplasms. Yan Ke Xue Bao. 1995 Dec;11(4):211-5.
4. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, Lally B. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. Arch Ophthalmol. 2000; 118(11):1497-507. DOI: 10.1001/archopht.118.11.1497

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

González-Andrades M, Ríos-Pelegriana R, González Gallardo MC, Padilla Torres J, McAlinden C. Melanoma conjuntival de evolución rápida. Actual Med. 2020;811(105):230-232. DOI: 10.15568/am.2020.811.cc03

ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF

BICKERSTAFF ENCEPHALITIS

Díaz García, Juan Daniel^{1,2}; Venzor Castellanos, Juan Pablo^{1,2}; Flores Silva, Fernando Daniel³

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México, México.

² Departamento de Neurología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México, México.

³ Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México.

Recibido: 16/10/2019 | Revisado: 02/11/2019 | Aceptado: 19/04/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.cc04

Actual Med. 2020; 105(811): 233-236

Caso Clínico

RESUMEN

Introducción: La encefalitis de Bickerstaff es una enfermedad neurológica aguda poco frecuente, que se caracteriza clínicamente por oftalmoplejía relativamente simétrica, ataxia, alteración del nivel de consciencia e hiperreflexia, perteneciendo a un espectro patológico continuo que incluye la oftalmoplejía aguda, síndrome de Miller Fisher y síndrome de Guillain-Barré.

Caso clínico: Femenino de 26 años de edad. Inició con visión borrosa, cefalea holocraneana, mialgias generalizadas y fiebre de 38.5°C de 7 días de evolución. Se encontró con amnesia, disartria, ataxia e hiperreflexia generalizada, paresia facio-braquio-crural izquierda y ptosis palpebral izquierda. Ante deterioro del nivel de consciencia progresivo se inició manejo avanzado de la vía aérea. Tomografía computarizada (TC) de cráneo con edema cerebral severo y resonancia magnética (RM) de cráneo con disminución de calibre de vasos corticales posteriores. Punción lumbar con disociación albumino citológica Electroencefalograma con encefalopatía con actividad de base teta reactivo a maniobras de activación y potenciales evocados visuales con neuropatía óptica bilateral de tipo desmielinizante. Anticuerpos IgG antigángliosido con Anti-GQ1b positivos. Se inició tratamiento con inmunoglobulina a dosis de 0.4 g/kg/día durante cinco días con posterior respuesta clínica satisfactoria.

Conclusión: El caso ilustrado reúne múltiples características de las descritas por Bickerstaff en sus series iniciales, como lo son la oftalmoplejía, la hiperreflexia y la alteración del estado de consciencia. La controversia en cuanto a si la encefalitis de Bickerstaff y el síndrome de Guillain-Barré son entidades diferentes, ya está planteada, así como la hipótesis alterna de que puede tratarse de enfermedades dentro de un mismo espectro.

ABSTRACT

Introduction: Bickerstaff encephalitis is a rare acute neurological disease, characterized clinically by relatively symmetric ophthalmoplegia, ataxia, altered level of consciousness and hyperreflexia, belonging to a continuous pathological spectrum that includes acute ophthalmoplegia, Miller Fisher syndrome and Guillain Barre syndrome.

Case report: Female, 26 years old. He started with blurred vision, holocranean headache, generalized myalgias and a 38.5 ° C fever of 7 days of evolution. He found amnesia, dysarthria, ataxia and generalized hyperreflexia, left facio-brachio-crural paresis and left palpebral ptosis. Faced with the deterioration of the level of progressive consciousness, advanced airway management began. Computed tomography (CT) of the skull with severe cerebral edema and magnetic resonance imaging (MRI) of the skull with reduced caliber of posterior cortical vessels. Lumbar puncture with cytological albumine dissociation Electroencephalogram with encephalopathy with teta-based activity reactive to activation maneuvers and visual evoked potentials with bilateral optic neuropathy of demyelinating type. IgG antiganglioside antibodies with Anti-GQ1b positive. Immunoglobulin treatment was started at a dose of 0.4 g / kg / day for five days with subsequent satisfactory clinical response.

Conclusion: The illustrated case has multiple characteristics of those described by Bickerstaff in its initial series, such as ophthalmoplegia, hyperreflexia and altered state of consciousness. The controversy as to whether Bickerstaff's encephalitis and Guillain-Barré syndrome are different entities, is already raised, as well as the alternative hypothesis that it can be diseases within the same spectrum.

Palabras Clave:

Quadriparesia;
Encefalitis de Bickerstaff;
Hiperreflexia;
Oftalmoplejía;
Síndrome de Guillain-Barre;
Síndrome de Miller-Fisher.

Keywords:

Quadriparesis;
Bickerstaff Encephalitis;
Hyperreflexia;
Ophthalmoplegia;
Guillain-Barre Syndrome;
Miller-Fisher Syndrome.

Correspondencia

Juan Daniel Díaz García

Dpto. de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González

Calzada de Tlalpan 4800, Tlalpan Centro I

Belisario Domínguez Secc 16 · 14080 Tlalpan, Ciudad de México.

E-mail: judan_digar@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La encefalitis de Bickerstaff es una enfermedad neurológica rara que afecta el tronco encefálico, caracterizada por una constelación de signos y síntomas que incluyen oftalmoplejía aguda, ataxia y alteraciones en el estado de conciencia, así como signos piramidales (1-3).

El estudio de laboratorio que más apoya el diagnóstico es la presencia de autoanticuerpos anti GQ1b, especialmente tomando en cuenta el contexto clínico. Es importante recordar que la ausencia de los anticuerpos no descarta la enfermedad, además de que se pueden presentar en otras patologías (síndrome de Miller-Fisher, síndrome de Guillain-Barré) (4-8).

El tratamiento de la encefalitis de Bickerstaff, así como de las otras variantes del síndrome anti GQ1b, requiere el reconocimiento y posterior confirmación diagnóstica. Aunque los síntomas neurológicos iniciales pueden ser alarmantes, suele autolimitarse. La mayoría de los pacientes tiene un buen pronóstico, y alcanzan recuperación espontánea completa en un periodo promedio de 6 meses desde el diagnóstico (9-10).

CASO CLÍNICO

Femenino de 26 años, sin antecedentes crónico-degenerativos y con antecedentes ginecobstétricos: G1 A0 P0 C1. Inició con cuadro clínico de 7 días de evolución, caracterizado por visión borrosa, cefalea holocraneana con Escala Visual Análoga (EVA) del dolor 5/10 de inicio súbito, mialgias generalizadas, fiebre de 38.5°C. A su ingreso hospitalario presentó los siguientes signos vitales: Tensión arterial 110/70 mmHg, Frecuencia cardíaca 90 latidos por minuto, Frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, Temperatura 38.3 °C. A la exploración física se encontró con amnesia de hechos recientes, disartria, ataxia a pequeños pasos, hiperreflexia generalizada de predominio en extremidades superiores, paresia facio-braquio-crural izquierda 4 sobre 5, sensibilidad conservada y ptosis palpebral izquierda. El fondo de ojo, el electrocardiograma y la radiografía de tórax son normales. La analítica (hemograma, coagulación, proteína C reactiva, bioquímica, función tiroidea, uroanálisis urocultivo y hemocultivos) dentro de parámetros normales.

Posteriormente la paciente comienza con un deterioro del nivel de conciencia progresivo con depresión respiratoria, por lo que se inició manejo avanzado de la vía aérea.

Se realizó Tomografía computarizada (TC) de cráneo para abordaje de deterioro neurológico, en el que se observó la presencia de edema cerebral severo, sin

evidencia de lesiones focales o difusas a nivel de parénquima. Resonancia magnética (RM) de cráneo con disminución de calibre de vasos corticales posteriores. Se realizó manejo y medidas antiedema cerebral, posterior a la resolución de esta condición, se realizó punción lumbar en donde se reportó: aspecto claro; glucosa 79 mg/dl; 5 células/ml, hiperproteíorraquia 123 mg/dl. Se solicitó perfil viral: Virus de Hepatitis B y C y VIH negativos, reacción en cadena de polimerasa (PCR) para virus y hongos, tinción de Ziehl Neelsen, VDRL y tinta china en líquido cefalorraquídeo (LCR) negativos. Se solicitó electroencefalograma en el que se reportó encefalopatía con actividad de base tetha reactivo a maniobras de activación y potenciales evocados visuales con neuropatía óptica bilateral de tipo desmielinizante. Ante la sospecha de una causa inmunológica de encefalitis no infecciosa, se solicitaron anticuerpos IgG antigángliosido con Anti-GQ1b positivos.

Ante un diagnóstico presuntivo de encefalitis de Bickerstaff, se inició tratamiento con inmunoglobulina a dosis de 0.4 g/kg/día durante cinco días. Tres días posteriores ante una mejoría clínica importante la paciente es extubada.

Una semana después la paciente no presenta amnesia ni disartria, los reflejos osteotendinosos normales, con menor oftalmoplejía, siendo egresada con independencia completa para las actividades de la vida diaria.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En 1951 Bickerstaff y Cloake reportaron 3 casos de somnolencia, oftalmoplejía y ataxia, a los que diagnosticaron como una encefalitis circunscrita al mesencéfalo y al rombencéfalo (1). Propusieron como criterios para el diagnóstico: oftalmoplejía externa simétrica y progresiva y ataxia, en presencia de alteraciones del estado de consciencia o hiperreflexia (2).

Se le considera como una enfermedad dentro del espectro del síndrome de Guillain-Barre y el síndrome de Miller-Fisher. La presencia de anticuerpos anti-GQ1b es una característica en común, por lo que se les considera dentro del síndrome anti-GQ1b (3). La mayor parte de los pacientes tienen antecedente de una infección previo al inicio de los síntomas neurológicos (usualmente de tracto respiratorio superior), y siendo los microorganismos más frecuentemente implicados *C. jejuni* y *H. Influenzae* (4).

Por tanto, el principal diagnóstico diferencial por su similitud en cuanto a cuadro clínico es el síndrome de Miller-Fisher. En el caso de este último, se ve la triada clásica de ataxia, oftalmoplejía y arreflexia. Sin embargo, en el caso de que se encuentren asociada al-

teraciones en el estado de conciencia o hiperreflexia, se prefiere el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff como reflejo de la participación del sistema nervioso central, específicamente del tronco encefálico (Tabla 1) (5). Por ende la principal diferencia en el diagnóstico clínico son las alteraciones en estado de conciencia, la cual es variable y puede ir desde pacientes que se presentan somnolencia, estupor o en casos más severos coma (se ve hasta en un 20% de los pacientes) (6).

El abordaje también se puede complementar con estudios de Resonancia Magnética (RMN) y electroencefalografía (EEG), ya que la afectación principal es de sistema nervioso central. Por EEG, se pueden observar ondas lentas dentro de rangos normales, consistentes con la implicación del SNC. Los hallazgos por RMN son variables, donde se pueden observar lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, las cuales se observan sobre todo en tronco encefálico (7).

Revisiones publicadas recientemente permitirían diferenciar dos tipos de encefalitis de Bickerstaff. Por un lado, la forma típica, con características neurológicas y serológicas muy parecidas al síndrome de Miller Fisher y con rápida recuperación. Y, por otro

lado, la forma atípica, con negatividad para los anticuerpos IgG anti-GQ1b, hallazgos en el líquido cefalorraquídeo atípicos, hallazgos en neuroimagen poco concluyentes y evolución más tórpida (8).

El tratamiento se fundamenta en corregir el trastorno autoinmune y para ello lo que ha mostrado mayor efectividad es la inmunoglobulina humana por vía intravenosa, habiéndose utilizado también inmunoadsorción con columnas conjugadas de triptófano, plasmáfesis, esteroides y diversas combinaciones de los anteriores (9).

El pronóstico suele ser bueno y normalmente a los sei meses en el 66% de los pacientes está en completa remisión, el 11% continúa con síntomas leves y un 23% presenta secuelas más importantes (déficits sensitivos y/o motores, diplopía permanente y ataxia), requiriendo un 16% durante su evolución ventilación mecánica y siendo la muerte un desenlace muy poco frecuente (5%) (10).

En conclusión, el caso ilustrado reúne múltiples características de las descritas por Bickerstaff en sus series iniciales, como son la oftalmoplejía, la hiperreflexia y la alteración del estado de conciencia. La controversia en cuanto a si la encefalitis

Características requeridas para el diagnóstico
Encefalitis de Bickerstaff
Oftalmoplejía progresiva y relativamente simétrica con ataxia durante 4 semanas.
Alguna alteración de la consciencia (coma, semicoma o estupor) o signos piramidales (hiperreflexia o reflejos patológicos).
Fuerza de las extremidades de 5 o 4 puntos en la escala del Medical Research Council.
Síndrome de Miller Fisher
Oftalmoplejía progresiva y relativamente simétrica con ataxia durante 4 semanas
Hiporreflexia o arreflexia
Fuerza de las extremidades de 5 o 4 puntos en la escala del Medical Research Council
Características de soporte para el diagnóstico
Antecedentes de síntomas infecciosos en las 4 semanas previas al inicio de la clínica neurológica.
Disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo.
Presencia de anticuerpos IgG antigangliósidos GQ1b.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para encefalitis de Bickerstaff y síndrome de Miller Fisher.

de Bickerstaff y el síndrome de Guillain-Barré son entidades diferentes ya está planteada, así como la hipótesis alterna de que puede tratarse de enfermedades dentro de un mismo espectro. Así lo ilustra la similitud bioquímica de ambas, como sucede en nuestro caso, en el que se evidenció la presencia de anticuerpos GQ1b, situación que es común en el síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, los hallazgos clínicos no orientan a esta última, como la alteración del estado de conciencia, ya que la oftalmoplejía es igualmente definitoria del síndrome de Miller-Fisher, una variante del síndrome de Guillain-Barré.

Otro punto a tener en cuenta es la respuesta terapéutica. En las series de casos descritas desde las primeras publicaciones, se ha observado mejoría al iniciarse el tratamiento con dosis altas de esteroides parenterales, inmunoglobulina o plasmáferesis, sin diferencias significativas entre estas últimas. La evolución de este paciente a lo largo de la estancia hospitalaria, así como en los meses subsiguientes, también sugiere el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff.

Son necesarios más estudios para precisar las características moleculares y bioquímicas que permitan orientar y especificar el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff, con vistas a optimizar su tratamiento, y acelerar la recuperación y funcionalidad de los pacientes, más aún, dado que el proceso de diagnóstico diferencial redonda en un mayor consumo de tiempo y en el retraso de la mejoría de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Odaka M. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre Syndrome. *Brain*. 2003; 126:2279-90. DOI: 10.1093/brain/awg233
2. Horton E, Krishnamoorthy S, Reynolds L. Bickerstaff's encephalitis. *BMJ Case Rep*. 2014; 126:2279-90. DOI: 10.1136/bcr-2014-205336
3. Ito M. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: Clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; 255:674-682. DOI: 10.1007/s00415-008-0775-0
4. Shahrizaila N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:576-583. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302824
5. Roos R. An Elderly Patient With Bickerstaff Brainstem Encephalitis and Transient Episodes of Brainstem Dysfunction. *Arch Neurol* 2008; 65:821-824 DOI: 10.1001/archneur.65.6.821
6. Damasceno A, França M Jr, Pimenta D, De Deus-Silva L, Nucci A, Damasceno B. Bickerstaff encephalitis, Guillain-Barré syndrome and idiopathic intracranial hypertension: are they related conditions? *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66:744-6. DOI: 10.1590/s0004-282x2008000500027
7. Overell JR, Willison HJ. Recent developments in Miller-Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18:562-6. DOI: 10.1097/01.wco.0000173284.25581.2f
8. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2009; 215:1-9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.020
9. Yuki N, Shahrizaila N. How do we identify infectious agents that trigger Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Neurol Sci*. 2011; 302:1-5. DOI: 10.1016/j.jns.2010.12.010
10. García, J, Calleja S, Fernández JM, Lahoz CH. Rombo-encefalitis de Bickerstaff. *Neurología*. 2005; 20:366-9.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz García JD, Venzor Castellanos JP, Flores Silva FD. Encefalitis de Bickerstaff. *Actual Med*. 2020;811(105):233-236. DOI: 10.15568/am.2020.811.cc04

MUCORMICOSIS DE OIDO. MANIFESTACIÓN INICIAL DE DIABETES MELLITUS

EAR MUCORMYCOSIS. INITIAL MANIFESTATION OF DIABETES MELLITUS

Uceda Carrascosa, Leonor¹; Navarro Paule, María del Pilar²; Sánchez Frías, Marina³; Padilla Torres, José Francisco⁴.

¹ Facultativa especialista de área en Otorrinolaringología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

² Facultativa especialista de área ORL, Distrito Sanitario Granada Norte CHARE. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.

³ Facultativa especialista de área en Anatomía Patológica. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

⁴ Facultativo especialista de área ORL. Hospital de Pozoblanco. Córdoba.

Recibido: 31/03/2020 | Revisado: 05/04/2020 | Aceptado: 13/04/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.cc05

Actual Med. 2020; 105(811): 237-239

Caso Clínico

RESUMEN

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista angioinvasiva, producida por los mucorales, que se presenta fundamentalmente en pacientes diabéticos e inmunodeprimidos y que puede afectar a cualquier órgano o tejido.

Dentro de la localización de cabeza y cuello, la presentación a nivel nasal y de senos paranasales es la más habitual, siendo excepcional la manifestación clínica de la mucormicosis a nivel de oído. Las cifras revelan una elevada mortalidad a pesar del tratamiento antifúngico y quirúrgico, debido a su carácter agresivo y por su rápida extensión orbitaria y cerebral.

Presentamos un caso de una paciente diagnosticada de otitis externa maligna por mucor con parálisis facial, siendo la primera manifestación de su diabetes y que evolucionó favorablemente tras cirugía, tratamiento con anfotericina B y con control exhaustivo de la glucemia.

Palabras Clave:

Mucormicosis;
Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Mucormycosis is an angioinvasive opportunistic fungal infection, produced by the Mucorales, which occurs mainly in diabetic and immunocompromised patients and can affect any organ or tissue.

Within the location of the head and neck, the presentation at the nasal and paranasal sinuses is the most common, the clinical manifestation of mucormycosis at the ear level being exceptional. The figures reveal a high mortality despite antifungal and surgical treatment, due to its aggressive nature and its rapid orbital and cerebral extension. We present a case of a patient diagnosed with malignant otitis externa due to mucor with facial paralysis, being the first manifestation of her diabetes and which evolved favorably after surgery, treatment with amphotericin B and with thorough glycemic control.

Keywords:

Mucormycosis;
Diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección oportunista producida por hongos filamentosos que pertenecen al orden de los Mucorales. Dentro de ellos, la familia de los Mucoraceae es la responsable de la mayoría de los casos, siendo el *Rhizopus* el más frecuentemente aislado (47 %), y el *Rhizomucor pusillus* el menos frecuente (4%). Otras especies de la mis-

ma familia como *Mucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia*, *Saksenaea* se han aislado en diferentes proporciones (5-18%). (1-3)

Afecta fundamentalmente a pacientes con diabetes mellitus e inmunodeficiencia, incluyendo en este grupo a los trasplantados de células madres y órganos, y a los casos con neutropenia (1,2). Durante su mecanismo patogénico, el hongo desarrolla afinidad por las paredes de los vasos sanguíneos, produ-

Correspondencia

María del Pilar Navarro Paule

Distrito Sanitario Granada Norte CHARE
Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía
Avda. Tierno Galván s/n · 180300. Granada
E-mail: paulenav@hotmail.com

ciendo trombosis e isquemia (3). Esta característica angioinvasiva le proporciona su agresividad y mal pronóstico en la mayoría de los pacientes.

La mucormicosis puede adoptar diferentes formas clínicas según su localización: rinocerebral y rinoorbitaria, pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada, al invadir el hongo cualquier otro órgano o tejido (2).

Dentro de la región de cabeza y cuello, el inicio nasal y nasosinusal es el más frecuente, siendo la localización de la mucormucosis en oído excepcional (1-3, 4, 5).

El caso que presentamos se trata de una mujer, con afectación inusual a nivel de oído por mucormicosis, complicada con parálisis facial, cuyo diagnóstico de diabetes se realizó durante la consulta de urgencias. Tras su tratamiento quirúrgico junto con antifúngicos intravenosos y con un exhaustivo control de la glucemia, además de antiagregantes presentó buen pronóstico.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 56 años, remitida con carácter urgente a la Unidad ORL, tras presentar otitis externa izquierda y parálisis facial periférica del mismo lado, sin mejoría del dolor y con persistencia de la otorrea tras tratamiento médico. El diagnóstico de diabetes mellitus se estableció en la consulta de urgencias sin referir otros antecedentes personales de interés.

Se realiza su ingreso para tratamiento intravenoso (iv) y seguimiento presentando en la exploración del oído afectado edema del conducto auditivo externo (CAE) y granuloma, con una perforación timpánica central. A su vez aparece una parálisis facial periférica grado III (estadio de House-Brackmann). Ante la situación se decide biopsia del CAE y cultivo de las secreciones óticas (Figura 1). La gammagrafía con Tc99 confirmó la sospecha de otitis externa maligna siendo el cultivo positivo para hongo sifonado (*Rhizomucor pusillus*). Por lo que el tratamiento se realiza con anfotericina B iv, analgésicos y gotas óticas además de realizarse control de la glucemia.

En el TAC de oídos para su seguimiento aparece una ocupación del CAE, oído medio, región hipotimpánica y celdillas mastoideas izquierdas por tejido blando que erosionaba la cortical posterior del peñasco y se extiende caudalmente destruyendo la escama occipital izquierda y la masa lateral izquierda del atlas. En la RNM craneal hay una masa de partes blandas que ocupa el espacio retrofaríngeo izquierdo improntando *cavum* e infiltrando lóbulo profundo de la glándula parótida y musculatura de la nuca. Además se evidenció una trombosis de la vena yugular en su segmento craneal, del seno sigmoide y parcialmente del seno transversal del lado izquierdo. (Figura 2).

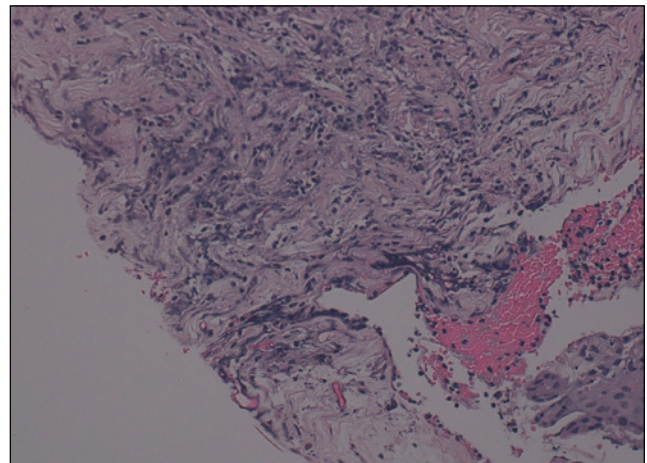


Figura 1. Técnica de Hematoxilina Eosina(x 400) y Tinción PAS. Se observa tejido necrótico con abundantes detritus fibrinoleucocitarios y estructuras fúngicas ramificadas al azar sin tabicación PAS +



Figura 2. RM cerebral. Masa de partes blandas que infiltra lóbulo profundo de parótida y musculatura de la nuca del lado izquierdo.

Presenta un cuadro que requiere cirugía consistente en una mastoidectomía radical izquierda y consultado el caso con la Unidad de Infecciosos y Medicina Interna se añade tratamiento con voriconazol, enoxaparina y metformina, siendo de esta manera la evolución de la paciente favorable y decidiendo el alta.

Tras varios años de seguimiento la paciente sigue estable y sin signos de otitis, persistiendo la parálisis facial y la trombosis venosa que se valora con TAC periódicamente.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección oportunista fúngica con baja incidencia en pacientes inmunocompetentes (5). Entre los factores predisponentes destaca la diabetes en la afectación a nivel de cabeza y cuello.

y la neutropenia en la presentación pulmonar. Otros antecedentes como insuficiencia renal avanzada, tratamiento prolongado con corticoides, drogadicción, infección por VIH, enfermedades hematológicas malignas, trasplante de órgano o médula ósea, han sido descritos por diferentes autores (3, 4).

La contaminación se produce generalmente por la inhalación de esporas por lo que afecta inicialmente y con mayor frecuencia a fosas nasales, senos paranasales y pulmón (1). Esta infección fúngica de carácter angioinvasivo, con afinidad por las paredes de los vasos y con la producción de isquemia y necrosis (3), desarrolla su agresividad al extenderse a región orbitaria y cerebral desde las fosas y senos paranasales, determinando su mal pronóstico y baja supervivencia en la mayoría de los casos (1).

Dentro de la localización de cabeza y cuello la mucormicosis de oído se considera excepcional (1-3, 4-6). Además de la baja incidencia en esta localización, la mayoría de los casos se presentan en pacientes diabéticos mal controlados o con cetoacidosis (4, 5). Tuzcu *et al* presentan un caso de otitis externa maligna por *Mucor* con cetoacidosis diabética que a pesar de tratamiento antifúngico y quirúrgico el paciente falleció (4). Khorvash *et al* aportan un caso de mucormicosis de oído medio complicada con afectación cerebral en paciente con diabetes bien controlada y con buen pronóstico. También se han descrito casos en pacientes inmunocompetentes con menor frecuencia (5, 4).

Los procesos infecciosos pueden ser la primera manifestación de la diabetes mellitus además de producir una mayor morbilidad (1, 8). Destacar que nuestra paciente debutó con una otitis externa maligna, sin haber sido diabética conocida, que se evidenció tras estudio analítico urgente. La sintomatología y exploración de oído, junto con el inicio de una parálisis facial nos hizo solicitar una gammagrafía con Tc99 que confirmó la otitis externa maligna. Con la realización de TC y RM se valoró la extensión de las lesiones al hueso temporal y la trombosis intracraneal.

El diagnóstico definitivo de mucormicosis se confirma tras el estudio histopatológico de la biopsia (6-8). En el cultivo realizado por microbiología en nuestro caso, se aisló *Rhizomucor pusillus* como patógeno causal. La frecuencia de este hongo como causa infecciosa otológica es inferior al 4% dentro de la familia de los *Mucoraceae* (1).

Aunque el pronóstico vital de la mucormicosis en general es bajo, el diagnóstico precoz y el tratamiento inmediato médico y quirúrgico pueden mejorar la supervivencia (1,2). Nuestra paciente fue intervenida, con la realización de desbridamiento quirúrgico mediante mastoidectomía radical y recibió anfotericina B durante su ingreso hospitalario. Fue controlada la hiperglucemia con antidiabéticos orales y para la trombosis venosa recibió tratamiento antiagregante. En el caso de nuestra paciente, tras más de 5 años

de seguimiento sigue con buena calidad de vida, con un proceso infeccioso de oído totalmente controlado y aunque persiste la parálisis facial las pruebas de imagen realizadas periódicamente confirman la estabilización del proceso clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dan M. Mucormycosis of the Head and Neck. Curr Infect Dis Rep. 2011 Apr; 13(2): 123-31. DOI: 10.1007/s11908-010-0162-8
2. Koo S. Mucormycosis. Updated. Dynamed Plus. 2016. <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114052/Mucormycosis>
3. Kermani W, Bouttay R, Belcadhi M. *et al*. ENT mucormycosis. Report of 4 cases. European Annals of Otorhinolaryngology. Head and Neck diseases. 2016. 133: 83-86. DOI: 10.1016/j.anorl.2015.08.027
4. Tuzcu, A, Bahceci, M, Celen, MK *et al*. Necrotizing malignant otitis externa: An unusual localization of mucormycosis. Indian Journal of Medical Microbiology. 2006. 24: 289-291. DOI: 10.4103/0255-0857.29390
5. Hazarika P, Zachariah J, Victor J. *et al*. Mucormycosis of the Middle Ear: A Case report with review of Literature. Indian J. Otolaryngology Head Neck Surg. 2012. 64(1):90-94. DOI: 10.1007/s12070-011-0156-3
6. Khorvash, F, Reza Abtahi, SH, Hakamifard, A. *et al*. Mucormycosis of middle ear in a diabetic patient. Indian J Otol. 2018. 24:60-62. DOI: 10.4103/indianjotol.INDIANJOTOL_85_17
7. Biniyam K, Bhat V, Bhandary SB. *et al*. Asymptomatic mucormycosis of middle ear: An incidental finding during tympanoplasty. Indian J Otol. 2014. 20:83-85. DOI: 10.4103/0971-7749.131875
8. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Metab. 2012. 16 (Suppl 1) S27-S36. DOI: 10.4103/2230-8210.94253

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Uceda Carrascosa L, Navarro Paule MP, Sánchez Frías M, Padilla Torres JF. Mucormicosis de oído. Manifestación inicial de diabetes mellitus. Actual Med. 2020;811(105):237-239. DOI: 10.15568/am.2020.811.cc05

SOBRE LA LEGISLACIÓN EN TERAPIA CELULAR. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

REGARDING OF LEGISLATION ON CELLULAR THERAPY. A CASE REPORT

Orozco Delclós, Lluís; Soler Rich, Robert; Rius Tarruella, Joan

Institut de Teràpia Regenerativa Tissular (ITRT), Centro Médico Teknon (Grupo Quirón Salud).
Barcelona. España.

Recibido: 17/06/2020 | Revisado: 19/06/2020 | Aceptado: 23/07/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.cc06

Actual Med. 2020; 105(811): 240-243

Caso Clínico

RESUMEN

Guiándose por el caso de una paciente sometida a tratamiento intrarticular con un producto celular no caracterizado del que se derivaron complicaciones, este artículo trata sobre aspectos novedosos de la legislación en «Terapia Celular». Procura alertar al colectivo médico que pudiera actuar fuera de la regulación que concierne a las terapias avanzadas, poniéndose en riesgo de actuaciones iatrógenas y procesos litigantes consecuentes. La expansión comercial de dispositivos que ofrecen productos celulares omitiendo el control de la Administración Sanitaria, aconseja extremar la atención a estos aspectos legislativos.

Palabras Clave:

Terapia Celular;
Terapias Avanzadas;
Legislación.

ABSTRACT

This manuscript is centered on novel aspects of the legislation on "Cell Therapy" through the case of a patient who underwent intrarticular treatment with an uncharacterized cellular product from which complications arose. It aims to alert the medical community that could act outside the regulations concerning advanced therapies, implying a risk of iatrogenic actions and consequent litigation processes. The commercial expansion of devices that offer cellular products without the control of the Health Administration makes it advisable to pay extreme attention to these legislative aspects.

Keywords:

Cell Therapy;
Advanced Therapies;
Legislation.

INTRODUCCIÓN

La Terapia Celular está experimentando un crecimiento exponencial en muchos campos de la Medicina (1). El presente artículo pretende complementar la información aportada en la «Carta al Editor» firmada por Blanca Ruiz de Almirón en el nº808 de diciembre 2019 en la que se expuso el marco científico y legislativo en que debe desarrollarse (2). Mediante la exposición de un caso clínico de una paciente sometida a tratamiento con un producto celular no caracterizado del que se derivaron complicaciones, se procura advertir al colectivo médico que pudiera actuar fuera de esta regulación, poniéndose en riesgo de actuaciones iatrógenas y procesos litigantes. Se considera

de especial interés insistir en la divulgación de estos conceptos ante la profusa oferta de dispositivos que, pretendiendo eximirse del control de las autoridades sanitarias, aseguran obtener productos celulares seguros y con potencial terapéutico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 74 años acudió mostrando ostensible discapacidad a la marcha y ayudándose con bastones. Bajo el diagnóstico de artrosis subastragalina del pie izquierdo, había sido tratada dos meses antes mediante una infiltración intraarticular de 2 ml de un pro-

Correspondencia

Joan Rius Tarruella

Institut de Teràpia Regenerativa Tissular (ITRT), Centro Médico Teknon Barcelona.

Calle Vilana, 12 · 08022 Barcelona, España.

E-mail: joan.rius@itrt.es

ducto, que el facultativo denominó «células madre», elaborado a partir de una muestra de sangre periférica sometida durante 3 o 4 días a un procedimiento desconocido de laboratorio. El informe describió este producto como un «Cóctel de moléculas biológicamente activas purificadas aisladas de plaquetas y células hemáticas nucleadas pre-cultivadas con propiedades antiinflamatorias y regenerativas». La paciente refirió que, transcurridas 2 horas de la infiltración, sufrió un cuadro flogótico local de gran intensidad extendido al dorso de todo el pie obligando a mantener 15 días de reposo absoluto. Fue tratada mediante frío local y antiinflamatorios convencionales por vía oral. Siguió evolución tórpida durante los dos meses siguientes.

Tras comprobar la permanencia de estos signos ostensibles y descartar conflicto vascular se solicitaron exploraciones analíticas y de imagen. Los valores de laboratorio resultaron dentro de la normalidad, salvo linfocitosis de 50,5% (VN: 20-45%) con discreta neutropenia dentro de un recuento leucocitario normal y una PCR de 5,3 mg/l (VN <5). Las imágenes de RMN evidenciaron artrosis severa astragalocalcánea con derrame articular y el estudio gammagráfico con leucocitos marcados mostró una extensa hipercaptación informada como «severa osteoartritis probablemente séptica en articulación subastragalina izquierda» (Imagen 1). Mediante abordaje abierto se drenó líquido sinovial de características

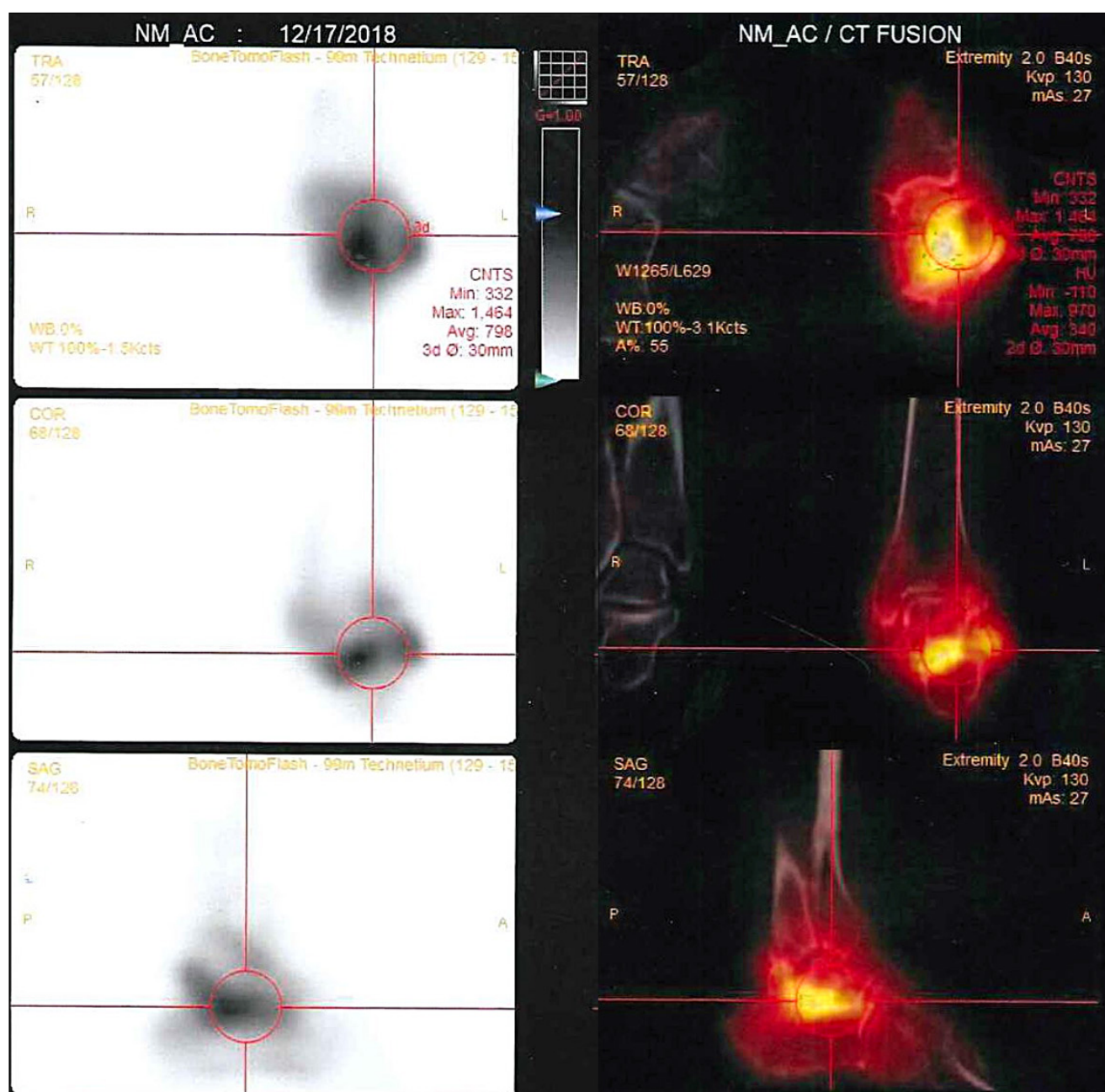


Figura 1. Gammagrafía ósea de tobillo izquierdo; art. subastragalina. SPECT/CT Fusión: La intensidad del grado de captación motivó su orientación diagnóstica inicial hacia un proceso séptico agresivo.

inflamatorias y tomaron muestras para Gram y cultivo que resultaron ser negativas. Se administró durante 5 días Cefazolina 2gr/8h, Linezolid 600mg/12h. Al alta hospitalaria siguió tratamiento con Septrin 1c/12h durante 5 días más. La hipercaptación leucocitaria en la gammagrafía se consideró «falso positivo» y el proceso se diagnosticó de «*osteoartritis subastragalina aséptica*» como reacción secundaria a producto celular no caracterizado.

Ante la persistencia del cuadro clínico, después de 5 meses de haberse iniciado el proceso, fundamentándose en la experiencia obtenida en ensayos clínicos (3)(4), se planteó aplicar terapia celular mesenquimal.

Prevía autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se obtuvieron 100 ml de aspirado de médula ósea de ambas crestas ilíacas posteriores. La muestra fue remitida a la Unidad de Terapia Celular del *Bang de Sang i Teixits* de Barcelona donde, bajo normas de correcta fabricación para aplicación clínica (GMP), se aislaron y cultivaron las células troncales mesenquimales (MSC) durante 23 días. En seno del tarso y espacio astrágalo-calcáneo se infundió una dosis de 40x10E6 MSC resuspendidas en 4 ml de una solución salina balanceada con electrolitos y albúmina sérica humana. La paciente experimentó inmediatamente una importante mejoría del dolor y de la funcionalidad, prescindió del uso bastones y se reincorporó a las actividades de la vida diaria. A los 2 meses se dio por resuelto definitivamente el cuadro. Transcurrido más de 1 año del tratamiento permanece este resultado.

DISCUSIÓN

Las MSC se consideran multipotentes por su capacidad para generar in vitro distintos linajes celulares, adiposos, condroblásticos y osteoblásticos, pero su potencial terapéutico radica en su capacidad para señalar células patológicas del tejido huésped, inhibiendo la apoptosis, estimulando la mitosis, cambiando el epigenoma y/o consiguiendo efectos antiinflamatorios mediante su acción sobre los linfocitos T y B, y secretando citocinas antiinflamatorias IL-10, IL-1RA o PGE2.

La «seguridad de uso» y la «eficacia terapéutica» de las MSC están relacionadas con la aplicación de la dosis adecuada a la patología a tratar que se determina por los estudios de concepto, en modelo animal y en ensayos clínicos, según exige el método científico y la legislación que rige la terapia celular (5). Como los procedimientos de obtención de médula ósea o tejido adiposo, fuentes dadoras más habituales, consiguen recolectar una mínima cantidad de MSC que además se encuentran en estado G₀, para conseguir dosis terapéuticas es necesario su aislamiento y expansión bajo normas GMP. La seguridad y la eficacia del producto

que finalmente se administra dependen también de las características y volumen del medio de suspensión celular, por así decir el excipiente del medicamento.

El medicamento celular debe estar acreditado como «*Producto en Investigación*» por parte de la AEMPS; (RD 223/2004; Ley 29/2006, RD 1344/2007, Ley 14/2007). Solo si se demuestra la ausencia de efectos adversos y buenos resultados, la misma autoridad sanitaria puede autorizar al equipo investigador a seguir aplicando el tratamiento celular; (CE 1394/2007, CE 668/2009, RD 477/2014). Este es el proceso que se siguió para la resolución del caso.

Pero, de un tiempo a esta parte, han aparecido en escena dispositivos que procesan muestras de tejido o células con objetivo de obtener la denominada «*Fracción Vascular Estromal*» (FVS) compuesta por células de tejido conectivo que se encuentran alrededor del árbol vascular. Con estos procedimientos no se aísla ni multiplica el escaso contenido de las MSC en estado G₀ y deberán competir por los nutrientes y el oxígeno con el resto del contenido pluricelular del producto administrado. Aun así, muy habitualmente se utiliza el término «*células madre*» para referirse a este tipo de productos que, al no seguir un procedimiento de cultivo en laboratorio que implicaría una «*manipulación sustancial*», no deben someterse al control de la Administración Sanitaria.

Esto no es así porque los criterios de «*manipulación no sustancial*» concretan:

1. En el caso de los tejidos, cualquier procedimiento que no altere las características originales del tejido relacionadas con su utilidad para la reconstrucción, reparación o sustitución.
2. En el caso de las células, un procesamiento que no altere las características biológicas relevantes de las células.

Es decir, aunque no exista un proceso de cultivo en laboratorio, cualquier procedimiento que altere las características de tejidos o células también deberá cumplir los requisitos de la investigación de nuevos medicamentos y realizar los estudios de seguridad y eficacia para la aprobación de la comercialización del producto ya que hay menos fundamentos para predecir sus efectos que después de una «*manipulación sustancial*» (5).

En la guía de la FDA (*Food and Drug Administration*) publicada en noviembre de 2017 (6), se hace referencia explícita a la manipulación del tejido adiposo considerándolo un tejido estructural que tiene como función fundamental la amortiguación y el soporte. El proceso para obtener FVS implica más que una «*manipulación no sustancial*» porque elimina los adipocitos y los componentes estructurales circundantes que ejercen la función de amortiguación y soporte, alterando así las características originales del producto.

La EMA (*European Medicines Agency*) también considera que cualquier producto basado en terapia celular cuya aplicación implique un «cambio de función» entre la zona dadora y receptora del implante celular, se considera un «medicamento de terapia avanzada» (7). Si la FVS se administra con objetivo de tratar una enfermedad mediante acción farmacológica, inmunológica o metabólica, y contiene células o tejidos que «no se pretenden destinar a la misma función esencial entre la zona dadora y la receptora» también debe ser considerada un «medicamento de terapia celular».

En definitiva, la consideración «medicamento de terapia celular» según el Reglamento 1394/2007 depende tanto de la «manipulación sustancial» que puede sufrir durante su procesamiento como del «cambio de función esencial» en su aplicación. En España es a la AEMPS a quien corresponde establecer la consideración o no como «medicamento de terapia avanzada» del producto resultante (8). La FDA quiere hacer cumplir la ley en toda su amplitud y requiere a los fabricantes de dispositivos para la obtención de la FVS que presenten una solicitud de «Investigación de Nuevos Medicamentos» (IND) o de autorización de comercialización antes del mes de noviembre del 2020 (6).

Parece claro que en casos como el que ilustra este artículo se produce un evidente «cambio de función» del producto biológico empleado: infusión en una articulación de un producto celular obtenido a partir de una muestra de sangre, «multimanipulada» y aplicado en una articulación con intención antiinflamatoria y/o regenerativa; por tanto, la aplicación fue una actuación ilícita.

En conclusión, el uso de productos biológicos que no han demostrado seguridad de uso ni indicios de eficacia mediante los estudios preclínicos y clínicos debe ser proscrito en práctica clínica. Ante la comercialización de productos celulares que omiten el control de la Administración Sanitaria, se aconseja extremar la atención y adaptar la práctica a la legislación sobre Terapia Celular, lo que debería evitar problemas de seguridad como el expuesto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Campos, A. La célula y el tejido como medicamento. De la médula ósea al tejido nervioso. Discurso de Apertura. Universidad de Granada, 2013, pág. 26.
- Ruiz de Almirón, B. Panorama actual de los medicamentos de terapia avanzada. Actual. Med. 2019 diciembre;104(808):197. DOI: 10.15568/am.2019.808.cd01
- Orozco LI, Munar A, Soler R, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study Transplantation 2013 June;95(12):1535-41. DOI: 10.1097/TP.0b013e318291a2da
- Soler R, Orozco LI, Munar A, et al. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. The Knee. 2016 August; 23 (4):647-654. 10.1016/j.knee.2015.08.013
- Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Disponible el 30.05.2020 en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-6277
- Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. U.S. Department of Health and Human Services. FDA. December 2017. Disponible el 30.05.2020 en: <https://www.fda.gov/media/124138/download>
- Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products. EMA. Disponible el 30.05.2020 en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products#celltherapy>
- Consideraciones sobre los productos sanitarios utilizados para la obtención de células autólogas y la clasificación del producto resultante como medicamento de terapia avanzada. AEMPS, MUH, 4/2018. Disponible el 30.05.2020 en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2018/docs/NI-MU-H_4-2018-Celulas-Autologas.pdf

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Orozco Delclós L, Soler Rich R, Rius Tarruella J. Sobre la legislación en Terapia Celular. A propósito de un caso clínico. Actual Med. 2020;811(105):240-243. DOI: 10.15568/am.2020.811.cc06

DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE DETECCIÓN PARA SARS-COV-2 BASADOS EN LA TECNOLOGÍA CRISPR

DEVELOPMENT OF NEW DETECTION METHODS FOR SARS-COV-2 BASED ON CRISPR TECHNOLOGY

García-Colomer, Balma y López-Jover, Laura

Máster en Biología y Tecnología de la Reproducción en Mamíferos. Universidad de Murcia

Recibido: 11/06/2020 | Revisado: 23/06/2020 | Aceptado: 11/07/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.cd01

Actual Med. 2020; 105(811): 244-245

Cartas al editor

A finales de diciembre del 2019 apareció una nueva neumonía inducida por un coronavirus con un brote inusual en Wuhan (China). La enfermedad es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y fue nombrada COVID-19 por la OMS el 11 de febrero de 2020, el 11 de marzo de 2020 la OMS consideró que podía ser considerada una pandemia (1). El SARS-CoV-2 es un virus envuelto con un genoma de ARN monocatenario, que inicia la infección por el reconocimiento del receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) de células humanas (2).

El método más frecuente para detectar ácidos nucleicos es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), esta es capaz de detectar <100 copias de ácido nucleico por muestra, requiere equipamiento caro y especializado, y si la concentración de ácidos nucleicos es baja, puede no ser suficientemente sensible (3). Por lo que se han desarrollado otras técnicas basadas en la tecnología CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) más sensibles y específicas, como son SHERLOCK, DETECTR o CARMEN.

La **técnica SHERLOCK** (Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter unLOCKing) combina la amplificación isotérmica (60-65°C) de los ácidos nucleicos con la tecnología CRISPR. La endonucleasa utilizada es Cas13a que detecta ARN o ADN (utilizando una transcriptasa inversa) específico produciendo un fenómeno denominado "escisión colateral" en el cual se producen cortes aleatorios de secuencia de ARN(3). Tras la amplificación isotérmica se combinarían los fragmentos con CRISPR/Cas13a y ARNs reporteros, de forma que cuando CRISPR/Cas13a reconociera la secuencia de homología se escindirían fragmentos de ARN, entre ellos, algunos de los reporteros, con lo que se emitiría fluorescencia (3).

Se ha comprobado su eficiencia en la detección de enfermedades infecciosas (4), pero no hay estudios que corroboren su eficacia para la detección del CoV-Sars-2.

La **técnica DETECTR** se basa en el mismo fundamento que el de la plataforma SHERLOCK, emplea la endonucleasa Cas12a que a diferencia de la Cas13a reconoce secuencias de ADN(5). Al tratarse de un virus de ARN, la amplificación isotérmica requiere de la realización de una transcripción inversa (RT-LAMP). A pesar de que recientemente ha sido presentado el desarrollo y validación inicial de un ensayo basado en CRISPR-Cas12 para la detección del SARS-CoV-2 a partir de ARN extraído de muestras de pacientes (5).

Finalmente, la **técnica CARMEN** (Combinatorial Arrayed Reactions for Multiplexed Evaluation of Nucleic acid) combina la tecnología de microfluídica con los métodos de detección mencionados, resultando en una técnica de diagnóstico escalable a cientos de muestras. El desarrollo de la plataforma CARMEN permite la detección de patógenos de forma multiplicada y adaptable a un mayor número de muestras (6). Utiliza la detección basada en Cas13 con ARN guía específico, las muestras amplificadas y reporteros marcados con fluorocromos que sirven como identificadores ópticos. CARMEN-Cas13 ha demostrado ser eficaz para el SARS-CoV-2 (6).

En definitiva, se han desarrollado nuevas técnicas más eficientes y específicas para la detección de ácidos nucleicos en muestras humanas con la finalidad de detectar de una forma más rápida y sencilla patógenos que puedan causar enfermedades, aun así, se precisa de más evidencias para la verificación de su efectividad en la detección del SARS-CoV-2.

Correspondencia

Balma García-Colomer

Máster en Biología y Tecnología de la Reproducción en Mamíferos
Universidad de Murcia

E-mail: balma.garciac@um.es

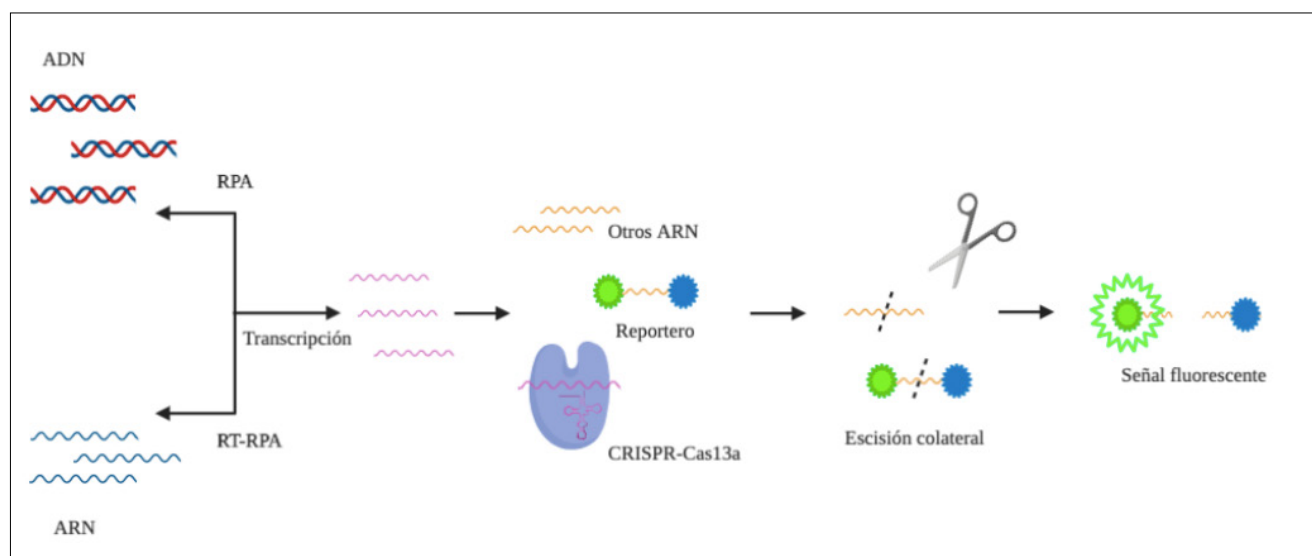


Figura 1. Plataforma de diagnóstico SHERLOCK para reconocimiento específico de secuencias de ADN o ARN basada la combinación de la amplificación isotérmica de ácido nucleico con la enzimología CRISPR-Cas13a. RPA: amplificación recombinasa polimerasa. RT-RPA: transcriptasa reversa en amplificación recombinasa polimerasa. Elaboración propia basada en Gootenberg, 2017 (4).

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría agradecer a la Universidad de Murcia la posibilidad de formarnos, al Máster de Biología y Tecnología de la Reproducción en Mamíferos por acogernos y sobre todo a nuestro profesor el Dr. Joaquín Gadea por enseñarnos a aprender y por animarnos a descubrir el mundo de la ciencia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta biomedica Atenei Parm* [Internet]. 2020;91(1):157–60. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;(March):1–7. DOI: 10.1002/jmv.25766
3. Gronowski A. Who or what is SHERLOCK? *Int Fed Clin Chem Lab Med*. 2018;29(3):1–26.
4. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, Essletzbichler P, Dy AJ, Joung J, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science* (80). 2017;356(6336):438–42. DOI: 10.1126/science.aam9321
5. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR – Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol*. 2020;1–5. DOI: 10.1038/s41587-020-0513-4
6. Ackerman CM, Myhrvold C, Gowtham Thakku S, Freije CA, Metsky HC, Yang DK, et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13. *Nature*. 2020; 582 (7811): 277–282. DOI: 10.1038/s41586-020-2279-8

Si desea citar nuestro artículo:

García-Colomer B, López-Jover L. Desarrollo de nuevos métodos de detección para SARS-CoV-2 basados en la tecnología CRISPR. *Actual Med*. 2020;811(105):244-245. DOI: 10.15568/am.2020.811.cd01

CONSECUENCIAS DEL COVID-19: UN FUTURO NUEVO PARADIGMA EN LA DOCENCIA UNIVERSITARIA

CONSEQUENCES OF COVID-19: A FUTURE NEW PARADIGM IN UNIVERSITY TEACHING

Redruello-Guerrero, Pablo

Estudiante en la Facultad de Medicina de Granada

Recibido: 21/05/2020 | Revisado: 21/05/2020 | Aceptado: 23/05/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.cd02

Actual Med. 2020; 105(811): 246-247

Cartas al editor

Estimado editor,

La pandemia mundial causada por el COVID-19 (1) ha modificado los hábitos diarios de las personas en todas las sociedades de los países desarrollados. Concretamente, en España el pasado 14 de marzo de 2020 se proclamaba el estado de alarma (2) con objetivo de mantener la salud pública. Esta situación ha llevado a la mayoría de la población a permanecer confinada en sus domicilios a fin de evitar el aumento de contagios y el consiguiente colapso en los hospitales.

Como resultado de este panorama, ha sido necesaria una adaptación para que la actividad productiva no se detuviese. Entre estas actividades, la universitaria ha seguido trabajando de manera telemática gracias a los medios tecnológicos disponibles hoy en día. Desde plataformas web, videos explicativos, libros o bibliografía recomendada, la docencia se ha visto abocada a prescindir de la presencialidad.

Asimismo, todos los estudiantes de medicina trabajan y estudian desde sus residencias particulares. Sin embargo, la mayoría de estudiantes no aprecia diferencia, en cuanto al estudio se refiere, con respecto a la docencia presencial, ¿por qué? Es una queja audible la de muchos profesores que refieren encontrarse sus aulas prácticamente vacías, en proporción al número de alumnos matriculados, en situaciones de asistencia. Por tanto, ¿cuál es la diferencia en ambos escenarios de docencia?

Puede que la respuesta a estas cuestiones no sea otra que la necesidad de un reciclaje en la manera de obtener los conocimientos por parte del alumnado. Puede que sea necesario abrir nuevos horizontes en la pedagogía de las llamadas clases magistrales.

El aprendizaje basado en problemas es una nueva metodología que persigue ser un proceso constructivo, colaborativo, autodirigido y contextual (3). En ellos, a través del planteamiento de casos clínicos se puede desarrollar la puesta en práctica de los conocimientos alcanzados en los libros de texto y guiados en todo momento por el profesor competente. Esta metodología conseguiría una eficiencia de las clases teóricas permitiendo al alumnado tener una mayor disponibilidad para la práctica clínica que permite también a su vez una mejor adquisición de los conocimientos teóricos (4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
2. Según el Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. BOE.es - Documento BOE-A-2020-3692 [Internet]. [citado 26 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-3692
3. Dolmans DHJM, Grave WD, Wolfhagen IHAP, Vleuten CPMVD. Problem-based learning: future challenges for educational practice and research. *Medical Education.* 2005;39(7):732-41. DOI: 10.1111/j.1365-2929.2005.02205.x
4. Irby DM. Teaching and learning in ambulatory care settings: a thematic review of the literature. *Academic Medicine.* 1995;70(10):898-931. DOI: 10.1097/00001888-199510000-00014

Correspondencia

Pablo Redruello Guerrero

Facultad de Medicina de Granada

Avenida de la Investigación, 11 · 18016, Granada, España

E-mail: pablorg239@correo.ugr.es

CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Redruello Guerrero P. Consecuencias del covid-19: un futuro nuevo paradigma en la docencia universitaria. Actual Med. 2020;811(105):246-247. DOI: 10.15568/am.2020.811.cd02

LUIS FEDERICO LOLOIR, EN EL 50 ANIVERSARIO DE LA CONCESIÓN DEL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA

LUIS FEDERICO LOLOIR, ON THE 50TH ANNIVERSARY OF
THE AWARDING OF THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY

Leiva-Cepas, Fernando^{1,4}; López-López, Isabel⁵

¹ Departamento de Ciencias Morfológicas y Sociosanitarias. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba.

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. España.

³ Grupo de Investigación en Regeneración Muscular CTS-985.

⁴ GC-12. GICEAP. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Traslacional de Córdoba.

⁵ UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. España.

Recibido: 15/09/2020 | Revisado: 01/11/2020 | Aceptado: 29/11/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.hca01

Actual Med. 2020; 105(811): 248-250

Historia, Conmemoraciones y Aniversarios

El camino de la investigación científica es polimorfo. Esto quiere decir que aunque se inicie una trayectoria de una manera, los designios de la misma pueden cambiar el fin último de la ciencia practicada. El camino más corto entre dos puntos, no siempre es la línea recta. Leloir es la referencia del discípulo que iguala o aventaja al maestro conservando la lealtad, el respeto y la deferencia.

Luis Federico Leloir nace en París el 6 de septiembre de 1906, y es un producto genuinamente argentino, una muestra más de la exportación humana del país hermano. Sus padres se trasladaron a la capital francesa para que el Dr. Leloir (padre) fuera intervenido quirúrgicamente y allí pasó sus dos primeros años de vida.

Ya desde pequeño, observó de manera inquietante su interés por la naturaleza en las extensiones de los campos de labranza que su familia tenía (1-2).

Leloir se gradúa en Medicina en 1932 en la Universidad de Buenos Aires, iniciándose como asistente en el Hospital Municipal José María Ramos Mejía, creando una sociedad mixta científico-social con el mismo nombre del hospital (3).

Una vez terminados sus estudios, se incorpora al Servicio de la Cátedra de Semiología y Clínica Propedéutica del Hospital Nacional de Clínica, comenzando con la práctica clínica en el ámbito del aparato digestivo. Sin embargo, el ejercicio de la medicina, no supuso para él una actividad enriquecedora, abando-

nandola para entregarse de manera integral a la investigación científica (2).

Tras conocer los estudios de fisiología del Profesor Houssay (Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1947), se incorpora a su instituto para realizar su tesis doctoral, propuesta de su decisivo maestro: “*Suprarrenales y metabolismo de los hidratos de carbono*”, en el metabolismo glucídico en las glándulas suprarrenales (Premio de la Facultad de Medicina de Buenos Aires en 1934). Su necesidad de conocimiento para llevar a cabo sus experimentos le lleva a asistir por libre a clases de química y matemáticas (4,5).

Tras la obtención del grado de Doctor, amplía estudios postdoctorales en el Biochemical Laboratory de la Universidad de Cambridge (Reino Unido), dirigido por el profesor Frederick Gowland Hopkins, ganador del Premio Nobel en 1929 por su descubrimiento de las vitaminas. En 1937 se incorpora al instituto de Fisiología, colaborando con otros autores para realizar estudios sobre hipertensión arterial, acuñando en 1943 el término de hipertensión arterial de origen renal (5).

De manera secuencial a su actividad investigadora, en 1941 se incorpora a la docencia en la cátedra del Prof. Houssay, posición que abandonó tras la destitución de su maestro en 1943 tras la protesta política contra el golpe de estado en Argentina. Esa renuncia permite a Leloir continuar con sus investigaciones

Correspondencia

Fernando Leiva-Cepas

Dpto. de Ciencias Morfológicas y Sociosanitarias. Facultad de Medicina y Enfermería.

Universidad de Córdoba. Avda. Menéndez Pidal, sn · 14004, Córdoba, España.

E-mail: fernando.leiva.sspa@juntadeandalucia.es

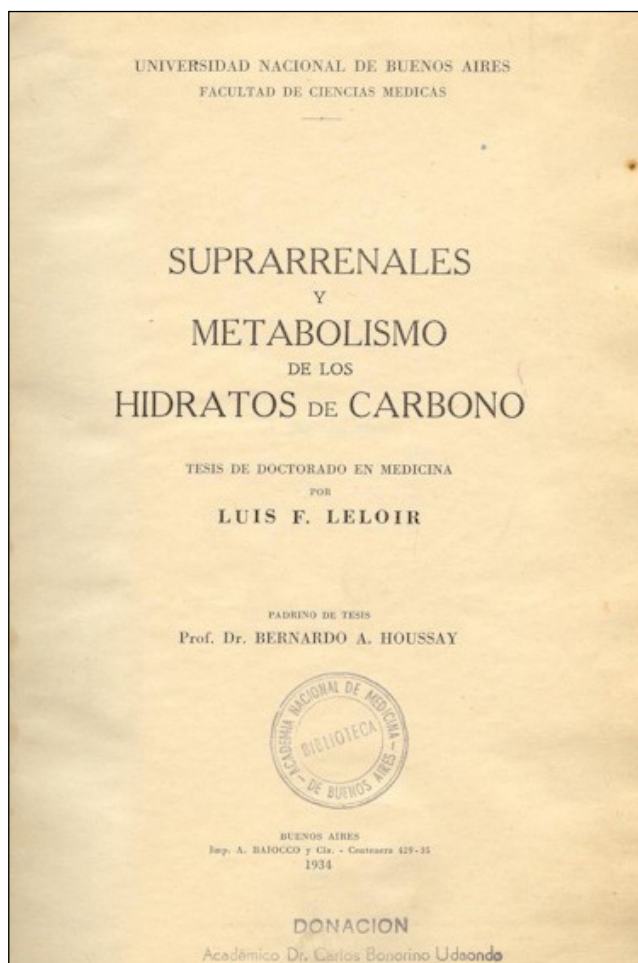


Figura 1. Tesis doctoral del Prof. Leloir.

en el laboratorio de Cori en San Luis (Estados Unidos de América) y seis meses más tarde se traslada a la Universidad neoyorquina de Columbia (5,6).

De nuevo, regresa a su patria para trabajar con su maestro en el Instituto de Biología y Medicina Experimental, una institución creada gracias al apoyo de fundaciones privadas, donde las condiciones precarias eran la tónica. Poco tiempo después, el instituto se traslada de sede, naciendo el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, también conocido como "Fundación Campomar", iniciándose así la verdadera obra científica del Dr. Leloir (5).

A principios de 1948, el grupo de Leloir identifica los azúcar-nucleótidos, compuestos que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo. Este hecho inaugura una larga lista de premios y distinciones que culminan con el premio Nobel en 1970 (4,6).

Luis Federico Leloir -como su maestro, el también Premio Nobel Bernardo A. Houssay- hizo del trabajo disciplinado y constante una rutina y sus admirables logros no lo apartaron de la sencillez. Pocos años antes de su muerte Leloir pudo inaugurar, frente al Parque Centenario, un nuevo edificio para el Instituto de

Investigaciones Bioquímicas, que se veía desbordado por la gran cantidad de estudiantes, becarios e investigadores que querían trabajar en él. Sus valores éticos y sus ciencias siguen siendo un ejemplo para el mundo y un orgullo para los argentinos.

Por ese entonces, Leloir compartía sus trabajos de laboratorio con la docencia como profesor externo de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, tarea que sólo interrumpió para realizar viajes al exterior con el fin de completar estudios en Cambridge, el Enzyme Research Laboratory de los Estados Unidos y otros importantes centros científicos del mundo. Con una excepcional voluntad, las investigaciones de Leloir en el Instituto superaron los escollos de un presupuesto modesto que obligaba a usar cajones de madera como sillas y a fabricar complejos instrumentos de forma casera. En estas condiciones, su trabajo se orientó a un aspecto científico hasta entonces postergado: el proceso interno por el cual el hígado recibe glucosa y produce glucógeno, el material de reserva energética del organismo.

A principios de 1948, el equipo de Leloir identificó los glúcidos carnucleótidos, compuestos que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono, descubrimiento que convirtió al laboratorio del Instituto en un centro de investigación mundialmente reconocido. Esta fama, lo hacen dudar si seguir formándose en el extranjero o quedarse en Argentina para continuar sus investigaciones, optando por esta opción y siguiendo los pasos de su maestro, prefiriendo quedarse en Argentina para continuar con su labor docente e investigadora (financiada por el National Institute of Health y la Fundación Rockefeller) (2-4).

El 27 de octubre de 1970, recibe la noticia de la concesión del Premio Nobel de Química, hecho que no le alteró la rutina de su mañana, incluso yendo a trabajar como cualquier día. A su llegada, sus colaboradores, le esperaban jubilosos para celebrar tan histórico momento: el primer íbero-americano en recibirlo (4-6).



Figura 2. El Dr. Leloir celebra con sus colegas de laboratorio la concesión del Premio Nobel de Química.

Tras la obtención del galardón, se dedicó al estudio de las glucoproteínas y a desentrañar la causa de la galactosemia (7,8).

Leloir fallece a los 81 años, el 2 de diciembre de 1987, como consecuencia de un ataque cardíaco tras volver a casa desde el laboratorio en el que trabajó los últimos cincuenta años (4).

Más allá de los logros conseguidos por Leloir y su relato breve aquí señalado; la presencia en los anales de la ciencia biomédica ha de servir no sólo para rescatar una figura de una evolución excepcional, sino que es mandatorio poner en valor que la tenacidad en el camino duro de la ciencia, la austeridad y la sencillez son ingredientes básicos para destacar y figurar como espejo donde mirarse ante una sociedad en crisis social e institucional y donde no abundan ni las certezas ni el ejemplo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parodi AJ. Luis Federico Leloir, or how to do good science in a hostile environment. *Iubmb Life*. 2012;64(6):567-72. DOI: 10.1002/iub.1031
2. Houssay BA. LUIS F LELOIR. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1966;116(1-3):R7-9. DOI: 10.1016/0003-9861(66)90003-8
3. Kyle RA, Shampo MA. Luis Federico Leloir. *Jama*. 1978;240(16):1774-. DOI: 10.1001/jama.240.16.1774
4. Ochoa S. Luis Federico Leloir. Nobel Prize in Chemistry 1970. *Acta physiologica latino americana*. 1971;21(3):171-6.
5. Pasqualini CD. The science in 1983 according to Luis Federico Leloir Comparaison with the current situation according to Lino Baranao. *Medicina-Buenos Aires*. 2014;74(4):340-1.
6. Grisolia S. Luis F. Leloir (1906-1987). *Nature*. 1988;331(6153):212-. DOI: 10.1038/331212b0
7. Cabib E. Research on sugar nucleotides brings honor to Argentinian biochemist (Luis Leloir). *Science*. 1970;170(3958):608-9. 1970. DOI: 10.1126/science.170.3958.608
8. Paladini AC. Luis Federico Leloir. September 6, 1906-December 2, 1987. *FASEB J*. 1988;2(12):2751-2. DOI: 10.1096/fasebj.2.12.3044902

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Leiva-Cepas F, López-López I. Luis Federico Leloir, en el 50 aniversario de la concesión del Premio Nobel de Química. *Actual Med*. 2020;811(105):248-250. DOI: 10.15568/am.2020.811.hca01

EL PAPEL DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

THE ROLE OF MEDITERRANEAN DIET IN THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS

Barranco Ochoa, Juan de Dios; de Damas Medina, María; Segarra Balao, A.

U.C.G. Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Jaén.

Recibido: 05/10/2020 | Revisado: 10/11/2020 | Aceptado: 02/12/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.adm01

Actual Med. 2020; 105(811): 251-252

Aula Dieta Mediterránea

La Diabetes Mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por la elevación de la glucemia en sangre resultante de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas (1). Es la enfermedad endocrinológica más frecuente y una de las enfermedades más prevalentes en el mundo. Según la organización mundial de la Salud (OMS), el número de personas con diabetes era de 451 millones de personas en 2017 (8,5% de los adultos) (2,3).

Se clasifica en cuatro categorías generales: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG) y otros tipos específicos de diabetes; siendo la más frecuentes la DM2. Es de hecho la enfermedad crónica no transmisible que ha tenido un mayor incremento en la prevalencia en este siglo (1). Se asocia con importante comorbilidad cardiovascular y aumento de la mortalidad.

En los últimos años, la alimentación en nuestro medio ha sufrido un viraje hacia dietas más occidentales, de alta densidad calórica, en las que predominan los productos procesados y envasados, con ingesta abundante de carnes rojas y reducción importante de la ingesta de frutas y verduras. Además de una disminución drástica de la actividad física. Con las importantes consecuencias que esto implica para la salud. Aquí es donde juega un papel esencial la dieta y en especial el patrón de dieta mediterránea (PDM), ya que *“somos lo que comemos”*.

El PDM es un término que actualmente no se utiliza para describir una dieta, sino más bien un conjunto de hábitos alimenticios tradicionalmente seguido por las poblaciones de los países ribereños del mar Me-

diterráneo. Es una herencia cultural, que representa más que una simple pauta nutricional, rica y saludable. Es un estilo de vida que recoge recetas, productos típicos y celebraciones. Está basada en la ingesta de una gran cantidad de productos de origen vegetal, fundamentalmente aquellos derivados del olivo, la vid y el trigo (4).

La base de la pirámide estaría formada por las frutas, verduras, legumbres, frutos secos, lácteos. La ingesta de estos productos debe ser diaria. Pescados y carnes se deben consumir de 2-3 veces por semana. Se recomienda la utilización de los productos de temporada y de la zona evitando los alimentos envasados y procesados. (4). Se prioriza el control sobre la calidad de la grasa consumida, por encima del control de la cantidad. La fuente principal de grasa debe ser el aceite de oliva, preferentemente en crudo, por su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados. También se recomienda aumentar el consumo de frutos secos y semillas, fuente de ácidos grasos poliinsaturados n-6, y de pescado azul por su alto contenido en ácidos grasos omega 3. Respecto al aporte proteico destaca el consumo de legumbres, pescados y lácteos. Debemos limitar en lo posible el consumo de carnes rojas a un máximo de 2 veces en semana. Como postre en este tipo de dieta, destaca el consumo de fruta, a poder ser de temporada. La bebida de preferencia es el agua aunque se permite la ingesta moderada de vino (1 copa al día) (4).

El PDM ha sido recomendado por distintas asociaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), The American diabetes Association (ADA) y The American Heart Association (AHA) por su capacidad para mejorar el perfil glucémico y mejorar en el control de los factores de riesgo cardiovascular. (5)

Correspondencia

María de Damas Medina

Complejo Hospitalario Jaén. Servicio Endocrinología

Av. del Ejército Español, 10 · 23007 Jaén, España

E-mail: mdedamasm@gmail.com

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte prematura en los países desarrollados. Un estilo de vida saludable es esencial en la prevención de ECV y en la aparición de factores de riesgo intermedios, como la DM y la hipertensión arterial (HTA) (5). Los resultados del estudio PREDIMED mostraron que seguir un PDM es efectivo para la prevención de la ECV. Además se vio que aquellos individuos que se adherían a la intervención tenían una menor incidencia de otras enfermedades: DM2, síndrome metabólico, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, HTA, deterioro cognitivo y cáncer de mama (5). Este estudio también demostró que la suplementación con frutos secos o aceite de oliva en el contexto de un PDM se asociaban con un 40% menor de riesgo de desarrollar retinopatía diabética (4). Además, se ha observado en diferentes estudios un efecto beneficioso sobre el control glucémico y la sensibilidad a la insulina en los pacientes con DM2, frente a dietas control (bajas en grasas o los hábitos alimentarios habituales) así como un retraso en la necesidad de introducir antidiabéticos orales (4, 5, 6, 7).

Hay constancia de que un peso corporal excesivo, en particular la grasa abdominal, aumenta la resistencia a la insulina y es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2. Es por tanto que los efectos protectores de la dieta mediterránea sobre el desarrollo de DM2 parecen ser tanto indirectos (control del peso) como directos. (4,8). La alta proporción en ácidos grasos insaturados (poliinsaturados y/o monoinsaturados) aumenta la sensibilidad a la insulina. Además la alta proporción en fibra y antioxidantes mejora la sensibilidad a la insulina y la capacidad secretora de las células beta del páncreas (4).

Además de las propiedades beneficiosas de los alimentos individuales, los diferentes estudios sugieren que la dieta mediterránea es rica en polifenoles, tocoferoles, flavonoides y fitoesteroles, sustancias con una fuerte capacidad anti-inflamatoria y antioxidante. Reduce por tanto los marcadores de inflamación y aumenta los niveles de adiponectina, citocina anti-inflamatoria que se relaciona de manera inversamente proporcional al riesgo de diabetes. Protege a los individuos del estrés oxidativo, que juega un papel crucial en la resistencia a la insulina y la disfunción de células beta. Además también ha demostrado asociación con diferentes genes relacionados con procesos inflamatorios y células espumosas, que intervienen en la formación de la placa de ateroma. Así como, proteger de ciertos polimorfismos genéticos en aquellos grupos especialmente susceptibles (4,5,9)

Por lo tanto podemos concluir y basándonos en la evidencia científica actual, que el patrón de alimentación mediterráneo ayuda a mantener un peso saludable, tiene efecto protector sobre el riesgo de desarrollar DM2 y reduce la morbilidad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9 ed. Brussels, Belgium; 2019.
2. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):115-9. DOI: 10.1038/s41598-020-59643-7
3. Soriguer F, Valdes S, Rojo G, et al. El estudio Di@bet.es, ¿y ahora qué?. *Avances en Diabetología*, 2012; 28(2):35-7. DOI: 10.1016/j.avdiab.2012.06.001
4. Georgoulis M, Kontogianni M, Yiannakouris N. Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2014; 6(4):1406-23. DOI: 10.3390/nu6041406
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(14):1387-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389
6. Basterra-Gortari F, Ruiz-Canela M, Martínez-González M, et al. Effects of a Mediterranean Eating Plan on the Need for Glucose-Lowering Medications in Participants With Type 2 Diabetes: A Subgroup Analysis of the PREDIMED Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1390-7. DOI: 10.2337/dc18-2475
7. Dussaillant C, Echeverría G, Urquiaga I, Velasco N, Rigotti A. Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Revista médica de Chile*. 2016;144(8):990-7. DOI: 10.4067/S0034-98872016000800012
8. Seguí Díaz M. Prevención de la diabetes tipo 2 mediante la dieta mediterránea y grasas vegetales: el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea). *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014;40(5):278-9. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.04.009
9. Martín B. Efecto de la dieta mediterránea sobre la expresión de genes proaterogénicos en una población con alto riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2010;22(2):80-1. DOI: 10.1016/j.arteri.2010.03.002

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Barranco Ochoa J, Segarra Balao A, de Damas Medina M. El papel de la Dieta Mediterránea en el desarrollo de Diabetes Mellitus y sus complicaciones. *Actual Med*. 2020;811(105):251-252. DOI: 10.15568/am.2020.811.adm01

SÍNDROME COVID-19 PROLONGADO: UN NUEVO RETO PARA LA MEDICINA INTERNA

PROLONGED COVID-19 SYNDROME: A NEW CHALLENGE FOR INTERNAL MEDICINE

Martín-Garrido, I.¹; Medrano Ortega, F.J.²; Bianchi-Llave, J. L.³

¹ Consulta multidisciplinar de atención a pacientes con Síndrome post-COVID-19. Servicio de Medicina Interna, Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla

² Vocal por Sevilla de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna

³ Presidente de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna

Recibido: 15/11/2020 | Revisado: 21/11/2020 | Aceptado: 29/11/2020

DOI: 10.15568/am.2020.811.ami01

Actual Med. 2020; 105(811): 253-255

Aula de Medicina Interna

Desde que en diciembre de 2019 se describiera en la ciudad china de Wuhan el primer caso de infección por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2) (1), este nuevo patógeno se ha extendido hasta alcanzar proporciones de pandemia en poco tiempo y, actualmente, se han comunicado más de 102 millones de casos confirmados de la infección en todo el mundo, y más de 2,2 millones de personas han muerto a causa de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (2).

Aunque la comunidad científica y médica ha realizado esfuerzos sin precedentes para secuenciar, diagnosticar, tratar y prevenir la COVID-19, los efectos persistentes de la infección después de la fase aguda son aun escasamente conocidos.

Cada vez está más claro que muchos pacientes con infección por SARS-CoV-2, incluso aquellos leves, pueden desarrollar síntomas duraderos que pueden tener consecuencias incapacitantes. Los estudios hasta la fecha sobre los efectos prolongados de la infección por SARS-CoV2 son limitados, lo que impide una definición precisa de sus síntomas y conocer de forma precisa prevalencia. Los resultados de un meta-análisis en fase de pre-publicación, en el que se incluyen estudios publicados hasta el 1 de enero de 2021 con un total de 47910 pacientes, indican que el 80% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 desarrollaron uno o más síntomas a largo plazo, describiéndose un total de 55 síntomas, signos y alteraciones analíticas (3).

El primer problema en este escenario es conseguir unos criterios uniformes para definir este cuadro clínico tan polimorfo y heterogéneo. En este senti-

do, el 18 de diciembre de 2020 el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicó una guía (4) donde diferencian las siguientes fases de la enfermedad: (i) fase aguda (del día 0 hasta las cuatro semanas después del inicio de la clínica); (ii) COVID-19 sintomática continua (signos y síntomas de COVID-19 desde la semana cuatro a la semana 12 tras el inicio de la clínica); (iii) síndrome post-COVID-19 (signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo). La denominación COVID-19 prolongado se utiliza para describir los signos y síntomas que continúan o se desarrollan después del COVID-19 agudo, incluyendo en este término a los dos últimos grupos.

Igualmente, en nuestro país, la Sociedad Española de Medicina General (SEMG) ha publicado los datos de una encuesta realizada en pacientes con "COVID persistente", término acuñado por esta Sociedad, para referirse al complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellos pacientes que han padecido la COVID-19 (con diagnóstico confirmado o sin él), y que permanecen con síntomas tras la fase aguda de la enfermedad (5). En esta encuesta participaron 2.120 pacientes, de los cuales 1.834 presentaban síntomas compatibles con COVID persistente. Se incluyeron pacientes de todas las edades, el 79% fueron mujeres, con una edad media de 43 años. Se recogieron un total de 200 síntomas que fluctuaban en el tiempo, con una media de 36 síntomas por persona y se detectó un gran impacto en la calidad de vida con una incapacidad notable a la hora de realizar actividades básicas de la vida diaria (aseo, trabajar fuera de casa, obligaciones familiares, etc.).

Correspondencia

Francisco Javier Medrano Ortega

Dpto. de Medicina, Hospital Universitario Virgen del Rocío

Universidad de Sevilla

E-mail: fmedrano@us.es

En la revisión sistemática realizada por Lopez-Leon (3), los síntomas más frecuentes que presentaban estos pacientes fueron: fatiga (58%), dolor de cabeza (44%), trastorno de atención (27%), caída del cabello (25%) y disnea (24%). En la encuesta realizada por la SEMG los síntomas más prevalentes fueron, cansancio/astenia (95,91%); malestar general (95,47%); dolores de cabeza (86,53%); bajo estado de ánimo (86,21%); dolores musculares o mialgias (82,77%); falta de aire o disnea (79,28%); dolores articulares (79,06%); falta de concentración/déficit atención (78,24%); dolor de espalda (77,70%); presión en el pecho (76,83%); ansiedad (75,46%); febrícula (75%); tos (73,2%); fallos de memoria (72,63%); dolor en el cuello/en las cervicales (71,32%); diarrea (70,83%); dolor torácico (70,12%); palpitaciones (69,85%); mareos (69,36%); y hormigueos en las extremidades o parestesias (67,28%).

La prestigiosa revista *Nature Medicine*, lanzaba en diciembre de 2020 un nuevo desafío a la comunidad científica: abordar y dar soluciones al síndrome COVID-19 prolongado (6). En el cuidado de los pacientes con COVID-19 prolongado hay que tener en cuenta que los pacientes presentan una amplia gama de síntomas que podrían requerir la participación de múltiples especialistas, lo que puede resultar en una pesadilla logística para el paciente que busca diagnóstico y tratamiento. Por tanto, se necesita un enfoque más integrado para aliviar la carga que pesa sobre el paciente y mejorar la atención. Están surgiendo unidades multidisciplinarias para la atención de pacientes con COVID prolongado, como las que ya existen en los Hospitales Mount Sinai de Nueva York y Penn-Presbyterian de Pensilvania. Más recientemente, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido ha anunciado la próxima creación en todo el país de 40 unidades clínicas para el tratamiento de esta entidad (6).

Los internistas, como especialistas integrales con formación polivalente y vocación por la innovación, somos capaces de adaptarnos con rapidez y eficiencia a los cambios de la medicina actual, como hemos demostrado previamente en el liderazgo de la atención a los pacientes con infección por VIH, multimorbilidad o enfermedades crónicas complejas, o en el desarrollo de nuevas fórmulas asistenciales como la hospitalización a domicilio.

Al formular la respuesta del sistema de salud a la pandemia de COVID-19, debemos contemplar el verdadero coste de las consecuencias crónicas de la infección por SARS-CoV-2, y se deben diseñar estrategias para brindar atención integral a quienes padecen secuelas de larga duración.

En este sentido en España, se han planteado ya en algunos hospitales la creación de consultas o unidades monográficas de atención a pacientes con síndrome post-COVID19, así como el desarrollo de diferentes documentos de consenso para ello.

La participación de la Medicina Interna andaluza en la actual pandemia que estamos viviendo es incuestionable. Según datos de los servicios de Medicina Interna andaluces, los internistas, como en otras Comunidades Autónomas, son responsables de la atención de más del 85% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 (7). Además, los internistas españoles han desarrollado uno de los mayores registros clínicos sobre COVID-19 en el mundo en el que se incluyen ya más de 18000 pacientes (8).

Desde nuestra sociedad, consideramos que sería fundamental que la oferta profesional se comenzara a realizar basada en una atención multidisciplinar en estrecha colaboración con atención primaria, como ya se ha hecho patente en la participación en la reunión del Proyecto MARCO-19 junto con otras 27 sociedades científicas y de pacientes el pasado 28 de Enero (Infosalus.com). En este sentido, en los Servicios de Medicina Interna andaluces se han comenzado ya a crear unidades para la atención multidisciplinar de pacientes con síndrome COVID-19 prolongado, que complementan a algunas ya existente para el seguimiento de las secuelas respiratorias post-COVID, en su mayoría dependientes de Neumología.

Las características que debe tener una unidad para el manejo integral del Síndrome post-COVID serían la participación de especialistas en Medicina Interna, Neumología, Neurología, Salud Mental y Rehabilitación y la participación de Enfermería especialmente implicada en la Gestión de Casos, en estrecho contacto con los profesionales de Atención Primaria.

Los objetivos fundamentales de estas unidades serían:

- Definir el espectro clínico e historia natural de esta nueva entidad
- Descartar en los pacientes con sospecha de síndrome post-COVID la presencia de otras patologías no relacionadas con esta infección.
- Evaluar su afectación funcional.
- Identificar agrupaciones sintomáticas o *cluster* de pacientes y sus necesidades para programar intervenciones concretas.
- Evaluar la eficacia y seguridad de estas intervenciones sanitarias en ensayos clínicos controlados.

Existe una clara necesidad de estudios de cohortes prospectivos, robustos y controlados, incluyendo diferentes poblaciones y entornos en riesgo, incorporando investigaciones apropiadas, recopilados y registrados de forma estandarizada.

Es una oportunidad única para la comunidad científica (y la sociedad) de cambiar su visión de la pa-

tología funcional tal y como la entendemos a día de hoy, dar un paso adelante por los pacientes con COVID (por ellos y los que comparten con ellos características clínicas como son los que padecen síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica), buscar marcadores biológicos, mejores diagnósticos e investigar en terapias eficaces. Y este reto debe ser asumido, como en ocasiones anteriores, por los internistas andaluces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hannah Ritchie EO-O, Diana Beltekian, Edouard Mathieu, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Charlie Giattino, and Max Roser. Coronavirus Pandemic (COVID-19). 2021.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int/>. Último acceso: 1-2-2021.
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda E, Rebolledo PA Cuapio A et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>. Último acceso: 1-2-2021
4. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>
5. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. COVID-19 persistente. Encuesta [Internet]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf Último acceso: 30-1-2021
6. Meeting the challenge of long COVID. Nat Med 26, 1803 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01177-6>
7. Bianchi-Llave J L; Martín-Escalante MD, Calderón-Sandubete EJ. La Medicina Interna ante las crisis sanitarias. Actual. Med . 2020; 105: 135-136.
8. Registro SEMI COVI-19. Disponible en: <https://www.fesemi.org/investigacion/proyectos/registro-semi-covid-19>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Martín-Garrido I, Medrano Ortega F, Bianchi-Llave J. L. Síndrome COVID-19 prolongado: un nuevo reto para la Medicina Interna. Actual Med. 2020;811(105):253-255. DOI: 10.15568/am.2020.811.ami01

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA es una revista centenaria (www.actualidadmedica.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 genea-

logías. 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 nacional, 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 rellenado, 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 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, Resulta-

dos, 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 deberá 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: Nisengard R, Bascones A. *Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal*. *Avodontotoestomatol*. 1987; 3: 119-33
- Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. *Risk assesment 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 boneremodelling 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.

A C T U A L I D A D
M É D I C A

www.actualidadmedica.es

Fundada en 1911

A C T U A L I D A D M É D I C A

www.actualidadmedica.es

EDITADA POR



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina
de Cádiz



Real Academia de Medicina
de Sevilla

COORDINADA POR

