

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Journal of the Faculty of Medicine

Rev. Fac. Med. 2018 Año 70 Vol. 66 No. 3

Ébola, abordaje clínico integral

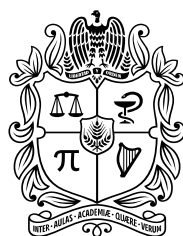
ISSN 0120-0011
e-ISSN 2357-3848



REVISTA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA

Journal of the Faculty of Medicine

Rev. Fac. Med. 2018 Año 70, Vol. 66, No. 3



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Faculty of Medicine Editorial Committee

Editor

Javier Eslava Schmalbach. MD.MSc.PhD. *Universidad Nacional de Colombia. Colombia.*

Associated Editor

Franklin Escobar Córdoba. MD.MPF.PhD. *Universidad Nacional de Colombia. Colombia.*
Lisieux Elaine de Borba Telles MD. MPF. PhD. *Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brazil.*

Internationals Associated Editors

Adelaida Restrepo PhD. *Arizona State University. USA.*
Eduardo De La Peña de Torres PhD. *Consejo Superior de Investigaciones Científicas. España.*
Fernando Sánchez-Santed MD. *Universidad de Almería. España.*
Gustavo C. Román MD. *University of Texas at San Antonio. USA.*
Jorge E. Tolosa MD.MSCE. *Oregon Health & Science University. USA.*
Jorge Óscar Folino MD. MPF. PhD. *Universidad Nacional de La Plata. Argentina.*
Julio A. Chalela MD. *Medical University of South Carolina. USA.*
Sergio Javier Villaseñor Bayardo MD. PhD. *Universidad de Guadalajara. México.*

International Scientific Committee

Cecilia Algarin MD., *Universidad de Chile.*
Claudia Rosario Portilla Ramírez PhD.(c), *Universidad de Barcelona.*
Dalva Poyares MD. PhD., *Universidade Federal de São Paulo.*
Eduardo José Pedrero-Pérez, MSc. PhD., *Instituto de Adicciones, Madrid Salud.*
Emilia Chirveches-Pérez, PhD., *Consorti Hospitalari de Vic*
Fernando Jaén Águila, MD, MSc., *Hospital Virgen de las Nieves, Granada.*
Guillermo Felipe López Sánchez, MSc, PhD., *Universidad de Murcia.*
Iván Rodríguez Núñez, MSc, PhD., *Universidad San Sebastián*
Jay P. Singh, PhD., *University of Oxford*
Juan Manuel Céspedes, MD., *Universidad de Chile, Santiago de Chile.*
Judith Jiménez Díaz, MSc, PhD., *Universidad de Costa Rica.*
Jorge Rey de Castro MD. MSc., *Universidad Peruana Cayetano Heredia.*
Lilia María Sánchez MD., *Université de Montréal.*
Marco Tulio de Mello MD. PhD. , *Universidade Federal de Sao Paulo.*
Marcos German Mora González, PhD., *Universidad de Chile*
María Angélica Martínez-Tagle MSc. PhD., *Universidad de Chile.*
María Dolores Gil Llarío, PhD., *Universitat de València*
María Isabel Izquierdo Macián, MD., *Universidad de Valencia.*
Martine Bonnaure-Mallet PhD., *Université de Rennes.*
Miguel A. López Pérez PhD. Post Doc., *University of Cambridge.*
Patricio Peirano MD. PhD., *Universidad de Chile.*
Rubén Nogueiras Pozo PhD. Post Doc., *University of Cincinnati.*
Sergio Alberto Ramírez García PhD. Post Doc., *Universidad de la Sierra Sur*
Yulia Solovieva, PhD., *Benemérita Universidad Autónoma de Puebla*

National Scientific Committee

Alfonso Javier Morales, MD, MSc, PhD(c), *Universidad Tecnológica de Pereira.*
Carlos Gómez Restrepo, MD, MSc, PhD(c), *Pontificia Universidad Javeriana*
Carlos Uribe Tobón PhD., *Universidad de los Andes.*
Claudia Patricia Henao Lema, Ft, MSc, PhD., *Universidad Autónoma de Manizales*
Edgar Prieto Suárez Ing. MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Francisco Javier Lopera Restrepo, MD., *Universidad de Antioquia*
Iván Darío Sierra Ariza MD. MSc. PhD., *Universidad Nacional de Colombia.*
Jorge Andrés Rubio Romero MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Jorge Eduardo Caminos Pinzón MSc. PhD., *Universidad Nacional de Colombia.*
Luis Alfonso Díaz-Martínez, MD MSc., *Universidad Industrial de Santander*
Orlando Acosta Losada MSc. PhD., *Universidad Nacional de Colombia.*
Pío Iván Gómez Sánchez MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Ricardo Sánchez Pedraza MD. MSc., *Universidad Nacional de Colombia.*
Wilmer Ernesto Villamil Gómez, MD, MSc, PhD., *Universidad de Sucre*

ISSN
e-ISSN:
Editorial Coordinator

0120-0011
2357-3848
Cristhian Leonardo López León
Universidad Nacional de Colombia

Copy Editing

Yuri Paola Sarmiento Alonso
Universidad Nacional de Colombia
Maria José Zambrano Moreno
Universidad Nacional de Colombia

Editorial Assistant

Jeison Gustavo Malagón/
Universidad Nacional de Colombia
Óscar Gómez Franco
Universidad Nacional de Colombia

Cover illustration/Inner illustrations

Design and diagramming

Lina Johana Montoya Polo
Universidad Nacional de Colombia

Translation

The concepts expressed hereinafter are the sole responsibility of their authors and do not necessarily represent the criteria of the Editors of the Faculty of Medicine of Universidad Nacional de Colombia. The Journal of the Faculty of Medicine is an official body of the Faculty of Medicine of Universidad Nacional de Colombia and is published quarterly. License granted by the Ministry of Government through Resolution no. 1749 of August 30, 1993. All correspondence should be sent to: Franklin Escobar Córdoba, office 225, Faculty of Medicine • Telephone numbers: 3165145/3165000 Ext. 15161 • Bogotá, D.C., Colombia • email: revista_fmbo@unal.edu.co .

The Journal of the Faculty of Medicine is an official publication of the Faculty of Medicine of Universidad Nacional de Colombia and aims at disseminating knowledge on different scientific, social and artistic fields related to professionals and students of the area of health, practice and teaching. It is particularly directed to professionals and students of the area of health, social and human sciences associated with the professional field. The Journal is included in: Scopus, Web of Knowledge, SciELO (<https://goo.gl/OSX6eJ>), DOAJ, Ulrich, Pubindex, Latindex, Imbiomed, Lilacs, Old Medline, Portal de Revistas UN (electronic publication: <https://goo.gl/HBGgGJ>), SIIC Data Bases, REDIB. Reproduction and printed copies: photocopies of papers and texts are authorized for academic purposes or internal use of the institutions, with citation of the source. For printed copies, please address your request at our office.

Editorial

Humanización en la salud 291

Humanization in health

José Ricardo Navarro-Vargas

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.75011>

Investigación original

Ébola, abordaje clínico integral 293

Ebola, comprehensive clinical approach

Lizette Elena Leiva-Suero, Jorge Marcelo Morales, Sandra Elizabeth Villacís-Valencia, Milagros Escalona-Rabaza

Graciela de las Mercedes Quishpe-Jara, Elena Vicenta Hernández-Navarro, Mirian Fernández-Nieto

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64545>

Respuesta a la farmacoterapia en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa en una clínica de Barranquilla, Colombia. 2007-2014 301

Response to pharmacotherapy in patients with membranoproliferative glomerulonephritis in a hospital of Barranquilla, Colombia, between 2007 and 2014

Gustavo Aroca-Martínez, Henry Joseth González-Torres, Alex Domínguez-Vargas, Jossie Fontalvo-Pastorizo, Diana Silva-Díaz, Andrés Cadena-Bonfanti

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63178>

Formación e identidad profesional: egresados de medicina 307

Training and professional identity in medical graduates

Margarita María Gómez-Gómez, Amantina Osorio-Ramírez, Diana Patricia Díaz-Hernández

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62616>

Prevalencia de infección del tracto urinario, uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un hospital de Cartagena, Colombia. 2016 313

Prevalence of urinary tract infection, uropathogens and susceptibility profile in a hospital of Cartagena-Colombia in 2016

Antistio Alviz-Amador, Kevin Gamero-Tafur, Roger Caraballo-Marimon, José Gamero-Tafur

<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62601>

- Prácticas, actitudes y conocimientos en relación a la terapia electroconvulsiva** 319
Knowledge, attitudes and practices related to electroconvulsive therapy
 Yahira Rossini Guzmán-Sabogal, Paola Andrea Tejada-Morales, Ángela Rocio Acero-González, Lina María Ruiz-Moreno, Álvaro Enrique Romero-Tapia
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.66194>
- Identificação do estresse em trabalhadores do período noturno** 327
Identification of stress among night shift workers
 Iranise Moro Pereira-Jorge, Thais Kristine de Espíndola, Patricia Bittencourt-Varella, Taiuani Marquine-Raymundo, Lilian Dias-Bernardo
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64408>
- Scope of Occupational Therapy postgraduate degrees around the world** 335
Alcance de los programas de postgrado en terapia ocupacional en el mundo
 Ana Paula Serrata-Malfitano, Gustavo Artur Monzeli, Giovanna Bardi, Roseli Esquerdo-Lopes
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63395>
- Influence of ischemic stroke on the frailty process of older adults** 343
Influencia del accidente cerebrovascular isquémico en el proceso de fragilidad en adultos mayores
 Lisandra Emy Taketa dos Santos-Lima, Priscila Yukari Sewo-Sampaio, Renato Nickel, Rita Aparecida Bernardi-Pereira
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63403>
- Percepciones sobre factores que inciden en los resultados de las pruebas Saber 11 de la población sorda. Una mirada desde tres instituciones educativas de Bogotá D.C., Colombia** 349
Educational quality and SABER 11 test in deaf students: a perspective from three schools of Bogotá D.C., Colombia
 Juan Camilo Celemin-Mora, Rita Flórez-Romero
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61038>
- Efectos del masaje terapéutico sobre la ansiedad y el estrés en población pediátrica** 357
Effects of therapeutic massages on anxiety and stress in the pediatric population
 María Eugenia Serrano-Gómez, María Camila Moreno-Pérez, Maritza Alejandra Gaitán-Montero, Adriana Marcela Susa-Angarita, Jessica Gómez-Henao, Ginna Paola Suárez-Delgado, Katherin Sánchez-Méndez
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60323>
- Intervención en un niño con autismo mediante el juego** 365
Play intervention strategies for a child with autism
 Claudia Ximena González-Moreno
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62355>
- Artículo de reflexión**
- Retos de la terapia ocupacional en salud pública** 375
Challenges of Occupational Therapy in Public Health
 Juan Manuel Arango-Soler, Yerson Ali Correa-Moreno, Jaime Alberto Méndez-Castillo
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63438>

Manejo de pacientes diabéticos hospitalizados	385
<i>Management of diabetes in hospitals</i>	
Alejandro Román-González, Andrés Cardona, Johnayro Gutiérrez, Andrés Palacio http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61890	
Infección del tracto urinario en niños, una de las enfermedades infecciosas más prevalentes	393
<i>Urinary tract infection in children, one of the most prevalent infectious diseases</i>	
María Virginia Pinzón-Fernández, Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón, Jhan Sebastián Saavedra-Torres http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.59978	
Artículo de revisión	
El efecto de los programas de fuerza muscular sobre la capacidad funcional. Revisión sistemática	399
<i>Effects of muscular strength training programs on functional performance: systematic review</i>	
Nina Viviana Ocampo, Jhon Fredy Ramírez-Villada http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62336	
Función pulmonar, capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Revisión de la literatura	411
<i>Pulmonary function, functional capacity and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Literature review</i>	
Karin Villarroel-Bustamante, Daniel Alejandro Jérez-Mayorga, Christian Campos-Jara, Pedro Delgado-Floody, Iris Paola Guzmán-Guzmán http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63970	
Inducción de tolerancia inmunológica: alotrasplantes compuestos vascularizados y trasplantes de órgano sólido	419
<i>Immune tolerance induction: vascularized composite allografts and solid organ transplants</i>	
Daniel Alejandro Espinel-Pinzón, David Figueroa-Bohórquez, Eyner Lozano-Márquez http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61735	
Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata	429
<i>An updated and global review on prostate cancer</i>	
Herney Andrés García-Perdomo, James Alejandro Zapata-Copete, Adalberto Sánchez http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65770	
Alteraciones auditivas en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren	439
<i>Hearing loss and rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome</i>	
Óscar Javier Rincón-Álvarez, Liliana Isabel Neira-Torres http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60636	
Prueba de activación de basófilos: aspectos técnicos, metodológicos y su utilidad clínica	447
<i>Basophil activation test: technical aspects, methodology and clinical utility</i>	
Pablo Sabogal-Cuadro, Josefina Zakzuk http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61820	
Prevención en diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: enfoque médico y nutricional	459
<i>Prevention of diabetes mellitus and cardiovascular risk: medical and nutritional approach</i>	
Análida Elizabeth Pinilla-Roa, María del Pilar Barrera-Perdomo http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60060	

Auditory, visual and proprioceptive integration as a substrate of language development 469
Integración auditiva, visual y propioceptiva como sustrato del desarrollo del lenguaje
Carlos Mario Echeverría-Palacio, Angélica Uscátegui-Daccarett, Claudia Talero-Gutiérrez
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60490>

Enzymes and cytokines disease in total hip arthroplasty: promoters of immune loosening 477
Enfermedad de las enzimas y citocinas en la artroplastia total de cadera: promotores en el aflojamiento inmunológico
Victorino Pacheco-Martelo, Sebastián Roldán-Vasco
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61525>

Amplificación vocal en el ámbito ocupacional educativo: una revisión de la literatura 485
Voice amplification in the education field: a literature review
Ángela Patricia Atará-Piraquive, Luisa Fernanda Ángel-Gordillo
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.58517>

Case report

Fibrilación ventricular asociada a uso de anestesia local de aplicación nasal. Informe de un caso 495
Ventricular fibrillation associated with use of local nasal anesthesia. Case report
Luis Fernando Sánchez-Solanilla, Jerson Quitian-Moreno, Guillermo Mora-Pabón
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61826>

Desempeño fonológico y actividad bioeléctrica auditiva en un niño con trastorno fonológico 499
Phonological performance and auditory bioelectric activity in a child with phonological disorder
María Victoria Díaz-Franco, Katherine Esse-Avenidaño, Natalia Priscila Riffo-Rojas, Marlis Constanza Zimmermann-González, Juan José Fernández-Gutiérrez, María Inés Carmona-López
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65373>

Caracterización clínica y molecular en hipercolesterolemia familiar homocigota 505
Clinical and molecular characterization in homozygous familial hypercholesterolemia
Erika Andrea Rincón, Juan Esteban Gómez, Harry Mauricio Pachajoa
<http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63503>

Editorial

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.75011>

Humanización en la salud

Un profesional de la salud con *humanización*, según Gutiérrez-Recacha (1), es aquel que se acerca al enfermo desde una perspectiva integral de lo científico y lo humano. Como seres humanos, más aún como profesionales de la salud, debemos adoptar el humanismo como un hábito, y es aquí donde tomo de referencia la frase de Aristóteles: “Somos lo que hacemos día a día. De modo que la excelencia no es un acto sino un hábito” (2).

En la actualidad, la neurociencia y la neuroeducación demuestran que debemos aprender a ser conscientes de nuestros actos a partir de la adquisición de *inteligencia ejecutiva* (3), pues no basta con ser inteligentes cognitivos, motrices o emocionales, sino que debemos aprender a crear sinapsis en un entorno adecuado de acuerdo a la expresión genética de nuestro organismo, la cual se presenta en un proceso de desarrollo cerebral asincrónico. La *inteligencia ejecutiva* permite que quien tome las decisiones sea la corteza prefrontal, la neocorteza, y no el cerebro primitivo. Este último actúa por instinto, procede de acuerdo a las pasiones más egoístas y egocentristas (4).

El desarrollo del cerebro tiene unos momentos claves: la etapa uterina, la infancia, la adolescencia y la juventud hasta los 27 años de edad. En estas etapas, los genes se expresan y, mediante la plasticidad cerebral y un ambiente facilitador y positivo, desarrollan una red neuronal rica en sinapsis, donde la que dirige las acciones es la corteza cerebral, encargada de la activación cognitiva, la inhibición de la impulsividad, la dirección de la atención, el control emocional, la planificación y organización de las metas, el mantenimiento de la acción, la flexibilidad cognitiva, la memoria operativa y la metacognición.

Considerando el proverbio que dice “siembra un pensamiento, cosecha una acción; siembra una acción, cosecha un hábito; siembra un hábito, cosecha un carácter; siembra un carácter, cosecha un destino”, el papel de la familia, el educador, las instituciones y el gobierno se hace protagonista para que quienes están siendo formados libren una batalla interior en torno al autocontrol, el manejo del estrés y el control emocional. Para facilitar este proceso, los orientales dominan desde hace 2 500 años métodos como el yoga y la consciencia y contemplación plena (*mindfulness* en el occidente), los cuales hoy en día han permitido, entre otros aportes, apropiarse de una formación de identidad personal y profesional (5).

Pese a lo anterior, la neurociencia nos lleva a pensar que no basta con desarrollar la *inteligencia ejecutiva* para lograr la *humanización* en todos nuestros actos, pues también es preciso ser empáticos; además, a diferencia de la *inteligencia ejecutiva*, la *empatía* sí nace con nosotros en unas neuronas espejo localizadas en la ínsula anterior y en la corteza cingular anterior.

De acuerdo a pensadores como Mathieu (6), el ser humano posee un potencial enorme de bondad y de felicidad que hay que cultivar mediante el altruismo; el autor lo considera como la *empatía llevada a la acción*. Mathieu (6) también afirma que el ser humano está en una búsqueda permanente de la felicidad, el cuidado del medio ambiente y una economía que le supla sus necesidades de bienestar y seguridad. Estos intereses deseables deben ser contrastados con los suyos, los del prójimo y los de los otros seres vivos que le rodean (animales/vegetales); además, deben ser aplicados en el presente, a mediano o a largo plazo. Es en este punto donde cobra importancia la tarea de formar en valores para que, a partir del altruismo, el individuo se motive a hacer el bien, escuchar las necesidades del otro, respetar y darle valor al otro y cuidar de la humanidad y el ambiente, porque en esta vida el bienestar debe ser compartido con el interés del aforismo médico hipocrático “primero no hacer daño”.

El *humanismo* requiere de un esfuerzo para aprender a conocernos y cuidarnos. Se ha encontrado una disminución de la empatía y del altruismo cuando al individuo se le ponen cargas académicas y laborales muy pesadas o demandas extenuantes que consiguen una supresión emocional y un desapego a los cuidados que merece el prójimo, quizá como un mecanismo de autoconservación (7); de ahí la importancia de no trabajar más de las horas “legales”, de disponer de un tiempo para el desarrollo propio y para compartir con la familia y de disfrutar de la naturaleza, pues, en la medida en que cuido de mis actos y de mi salud mental y física, adquiero hábitos proclives a tratar a los demás con respeto, bondad y altruismo.

Howard (8), el autor de la teoría de las inteligencias múltiples, hace otro aporte trascendental desde la psicología cognitiva en torno a la *humanización*: en su tratado sobre las cinco mentes del futuro, aborda el tema de cultivar las mentes de forma creativa, disciplinada, sintética, respetuosa y ética para aprovechar todo el recurso mental que posee el ser humano y enfrentar la avalancha del desapego y los retos del futuro que trae consigo la nueva tecnología (como la *inteligencia artificial*). La mente respetuosa permite aceptar las diferencias del otro y valorar a cada cual, no importa sus diferencias, mientras que la mente ética permite actuar de manera correcta siempre, pese a las tentaciones de usufructo personal. Para ello se requiere una gran labor de enseñar con el ejemplo desde la infancia en las instituciones educativas, la sociedad y la familia.

Para finalizar, resalto el trabajo que viene llevando a cabo el *Programa de Humanización en Salud* en el Hospital Universitario Nacional de Colombia y en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, que no solo ha puesto énfasis en el *humanismo* a partir del respeto por sí mismo, sino también en el trato a los

pacientes y colegas (ejercicio profesional), en el servicio que provee el hospital (atención institucional) y en la formación profesional (*humanismo* en la educación). En síntesis, solo el *humanismo* podrá mantener la apropiada articulación del ser humano con la naturaleza, y quizá sea la única forma de inmunización que existe contra la destrucción de la familia y del planeta.

José Ricardo Navarro-Vargas MD

Profesor titular, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.
Decano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá D.C., Colombia.
jrnavarro@unal.edu.co

Referencias

1. **Gutiérrez-Recacha P.** Pedro Lain Entralgo. La Humanización en la Medicina. *Educación Médica*. 2016;9:51-4. <http://doi.org/bkb2pr>.
2. Frase célebre Aristóteles - Hábitos. JeroniCalafell; [cited 2018 Sep 10]. Available from: <https://goo.gl/SPTKWC>.
3. **Marina JA.** La inteligencia ejecutiva. Editorial Ariel; 2012.
4. **Navarro-Vargas JR, Reyes-Duque G.** El humanismo en la formación del médico. Papel de la neurociencia y la psicología cognitiva. *Rev Chil Anest*. 2018;47(2):73-82. <http://doi.org/ctwj>.
5. **Wald HS, Anthony D, Hutchinson TA, Liben S, Smilovitch M, Donato AA.** Professional identity formation in medical education for humanistic, resilient physicians: pedagogic strategies for bridging theory to practice. *Acad Med*. 2015;90(6):753-60. <http://doi.org/f7dq23>.
6. **Matthieu R.** En defensa del altruismo. El poder de la bondad. Editorial Urano; 2016.
7. **Burks DJ, Kobus AM.** The legacy of altruism in health care: the promotion of empathy, prosociality and humanism. *Med Educ*. 2012;46(3):317-25. <http://doi.org/ctwk>.
8. **Howard G.** Las cinco mentes del futuro. Un ensayo educativo. Barcelona: Ediciones Paidós Ibérica S.A.; 2005.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64545>

Ébola, abordaje clínico integral

Ebola, comprehensive clinical approach

Recibido: 01/05/2017. Aceptado: 27/06/2017.

Lizette Elena Leiva-Suero¹ • Jorge Marcelo Morales¹ • Sandra Elizabeth Villacís-Valencia¹ • Milagros Escalona-Rabaza¹
Graciela de las Mercedes Quishpe-Jara² • Elena Vicenta Hernández-Navarro¹ • Mirian Fernández-Nieto²

¹ Universidad Técnica de Ambato - Facultad Ciencias de la Salud - Carrera de Medicina - Ambato - Ecuador.

² Universidad Técnica de Ambato - Facultad Ciencias de La Salud - Carrera de Enfermería - Ambato - Ecuador.

Correspondencia: Lizette Elena Leiva-Suero. Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Técnica de Ambato. Avenida Colombia y Chile, oficina: Carrera de Medicina. Teléfono: +57 3 2523039, ext.: 5240. Ambato. Ecuador. Correo electrónico: le.leiva@uta.edu.ec.

| Resumen |

Introducción. El virus del Ébola, antes llamado fiebre hemorrágica del Ébola, es una enfermedad altamente contagiosa con mortalidad entre 50% y 90%, para la cual existen prometedoras opciones de tratamiento que se encuentran en fase de evaluación y uso compasional.

Objetivos. Revisar la mejor evidencia médica publicada y analizar el comportamiento de las epidemias por virus del Ébola, sus manifestaciones clínicas, sus complicaciones, los elementos más significativos para su diagnóstico y las nuevas opciones terapéuticas disponibles, para así aprender y aplicar estas experiencias en nuevos brotes.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2009-2017 en el contexto internacional, regional y local.

Resultados. La revisión sistemática de artículos aportó un total de 51 430 registros, de los cuales 772 eran elegibles; de estos, 722 no eran relevantes, por lo que quedaron incluidos 50. A punto de partida se pudieron precisar los aspectos objeto de esta revisión.

Conclusión. La enfermedad causada por el virus del Ébola, a pesar de su alta mortalidad, puede ser prevenida, diagnosticada oportunamente y tratada con efectividad, lo cual permite evaluar su impacto epidemiológico en las áreas endémicas y a nivel mundial. Existe un potencial arsenal terapéutico en fase de experimentación con resultados prometedores.

Palabras clave: Enfermedad por el virus de Ébola; Epidemias; Gestión del conocimiento (DeCS).

| Abstract |

Introduction: The Ebola virus, also known as Ebola hemorrhagic fever, is a highly contagious disease with mortality rates that range between 50% and 90%. There are promising treatment options that are currently under evaluation and compassionate use.

Objectives: To review the best published medical material and analyze the behavior of Ebola virus outbreaks, clinical manifestations, complications, the most significant elements for diagnosis and new therapeutic options available, in order to learn and apply these experiences during new outbreaks.

Materials and methods: A systematic search was carried out in the PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed and ClinicalKey databases during the 2009-2017 period in the international, regional and local context.

Results: The systematic review yielded a total of 51 430 documents, of which 772 were eligible; of these, 722 were not relevant, and only 50 were included.

Conclusion: Ebola virus disease, despite its high mortality, can be prevented, diagnosed promptly and treated effectively, which allows evaluating its epidemiological impact in endemic areas and worldwide. There are potential therapeutic tools under experimentation with promising results.

Keywords: Hemorrhagic Fever, Ebola; Epidemics; Knowledge Management (MeSH).

Leiva-Suero LE, Morales JM, Villacís-Valencia SE, Escalona-Rabaza M, Quishpe-Jara GM, Hernández-Navarro EV. Ébola, abordaje clínico integral. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):293-9. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64545>.

Leiva-Suero LE, Morales JM, Villacís-Valencia SE, Escalona-Rabaza M, Quishpe-Jara GM, Hernández-Navarro EV. [Ébola, comprehensive clinical approach]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):293-9. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64545>.

Introducción

La enfermedad por el virus del Ébola (EVE), o fiebre hemorrágica del Ébola (FHE), constituye una amenaza para la sobrevivencia de la humanidad, pues existe un elevado riesgo de su propagación a partir de los países endémicos y es evidente la letalidad potencial de nuevos brotes (1). El origen etimológico del nombre de EVE proviene del río Ébola, ubicado en la República Democrática del Congo donde en 1976 se identificó el virus por primera vez en una epidemia con alta mortalidad (1-3). Esta es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa y grave, de elevada letalidad, que cursa con una fiebre hemorrágica viral (2-5).

La sistematización teórica sobre este tema permitirá triangular la información y definir los referentes teóricos esenciales para actualizar a los profesionales de la salud en el conocimiento de la enfermedad, garantizando así una adecuada prevención, un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. Esta sistematización también permitirá limitar la expansión del virus y favorecer el desarrollo de estrategias de intervención comunitarias en los países endémicos y de prevención en los países no afectados, lo cual redundará en un beneficio social y económico con repercusión universal y será de particular importancia para los proveedores de atención sanitaria y responsables de políticas de salud.

En el presente artículo de revisión se abordan de manera actualizada y sintética los elementos más importantes en que se ha avanzado en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad letal (6).

La EVE exhibe una gran virulencia que causa la muerte del 50-90% de los infectados por el virus. (2-4,7,8); por esto y por su contagiosidad, se ha considerado como un agente de bioseguridad nivel 4. Hasta la fecha no existe una vacuna aprobada ni un tratamiento estándar específico disponible, aunque promisorias opciones terapéuticas se encuentran en fase de investigación (7).

Hasta el año 2014, los brotes de ébola solo habían afectado a regiones específicas de África, ocasionando 2 127 muertes (54% de letalidad) (4); a partir de entonces se han producido contagios de dispersión de la enfermedad a otros continentes (9). Martínez *et al.* (3) consideran el brote de 2014-2015 como el más devastador; este afectó a Guinea, Sierra Leona, Liberia y Nigeria (3,4). La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han brindado continuamente atención a los ministerios de salud de los países afectados en el Sur de África, donde se contabilizaron 17 908 casos (Sierra Leona: 7 897, Liberia: 7 719 y Guinea: 2292), con una incidencia acumulada mayor de 300 casos por 100 000 habitantes, que incluye a trabajadores de la salud en estos países (10).

La epidemia de ébola de 2014-2016 ha sido el mayor brote epidémico de la enfermedad; tuvo sus inicios en diciembre de 2013 en Guinea y se extendió a Liberia, Sierra Leona, Nigeria, Senegal, EE. UU., España, Malí y Reino Unido (11,12). La OMS declaró el fin de la emergencia de salud pública de importancia internacional el 29 de marzo de 2016, pero se mantiene la vigilancia en los países más afectados por la aparición de casos aislados debido a restos aislados del brote (13).

Esta investigación tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura médica existente sobre la infección por virus del Ébola y se centró en la definición, la epidemiología, los factores etiológicos, el diagnóstico y el tratamiento durante el periodo 2009-2017.

Material y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica existente sobre la infección por el virus del Ébola mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2009-2017. Además, se realizó revisión de los informes de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud durante los años

2014, 2015 y 2016. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión referencias en texto completo y textos en inglés, español, francés y portugués. Se hizo la búsqueda con descriptores en ciencias de la salud (DeCS) de Bireme y los Medical Subject Headings (Mesh) de la National Library of Medicine en inglés (Figura 1).

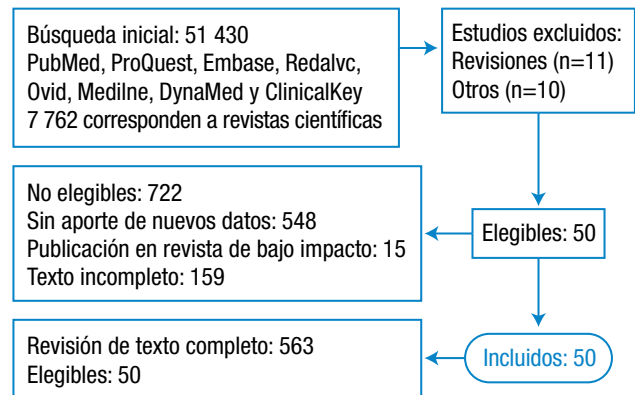


Figura 1. Flujograma de la metodología utilizada para la selección de publicaciones. Fuente: Elaboración propia.

Dos de los autores de esta investigación revisaron de forma independiente la literatura, mientras que un revisor extrajo los datos. Se emplearon dos modelos para combinar estadísticamente los resultados, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios, lo cual permitió resumir de manera sintética los elementos fundamentales del manejo epidemiológico, el diagnóstico clínico y el tratamiento. Lo anterior permite a los profesionales apropiarse de las competencias necesarias para diagnosticar y tratar esta enfermedad, evitar el subdiagnóstico, prevenir las complicaciones y motivar el desarrollo de estrategias de prevención y diagnóstico oportuno.

Resultados

El número total de registros o citas identificados en las búsquedas fue de 51 430; de ellos, 7 762 correspondían a revistas científicas, de los cuales 7 423 habían sido evaluados por expertos. El número total de artículos a texto completo analizados para decidir su elegibilidad fue 772, el número total de artículos excluidos no relacionados con los criterios para inclusión o no relevantes fue 722 (debido a limitaciones en aporte de nuevos datos, publicación en revista de impacto, informes parciales y no disponer de texto completo del artículo) y el número total de estudios incluidos en la revisión sistemática fue de 50.

En la Tabla 1 están plasmadas algunas de las investigaciones revisadas y sus resultados más significativos según formato PRISMA:

Tabla 1. Resumen de algunos referentes teóricos y prácticos sobre la enfermedad por el virus del Ébola.

Autor/Año	Tipo de estudio	Intervención/comparación	Resultados
Plucinski MM <i>et al.</i> (4) 2014	Cohorte	Comparación de la atención sanitaria entre 60 parroquias afectadas y no afectadas por el virus del Ébola	Reducción en las atenciones por malaria privilegiando el tratamiento de la enfermedad por el virus del Ébola. Pacientes no tratados o insuficientemente tratados por malaria tuvieron mayor mortalidad.

Continúa en la siguiente página.

Autor/Año	Tipo de estudio	Intervención/comparación	Resultados
Jacobs <i>et al.</i> (6) 2016	Intervención	Evaluación de profilaxis post-exposición en trabajadores de salud	Cuatro pacientes con bajo riesgo de exposición manejados bajo observación; ninguno desarrolló la enfermedad. Cuatro pacientes con riesgo intermedio-alto recibieron profilaxis con favipiravir sin efectos adversos de consideración; ninguno desarrolló la enfermedad.
Matanock <i>et al.</i> (10) 2014	Estudio de supervivencia	Evaluación de riesgo de los cuidadores	El <i>triage</i> , el aislamiento y las medidas de higiene ambiental favorecieron el control de la enfermedad y disminuyeron la probabilidad de infección en los cuidadores.
Bhatnagar <i>et al.</i> (14) 2016	Estudio exploratorio	Acceso a tratamiento básico, calidad de los servicios de salud, protección a los trabajadores de salud y medidas de control de la infección	Insuficiente acceso al tratamiento básico y disponibilidad de vacunas. Identificación de factores que favorecen la diseminación.
Yamanis <i>et al.</i> (15) 2016	Intervención	Contacto infeccioso y rapidez de acceso a los servicios de salud	Retraso en acudir a los servicios de salud.
Bower <i>et al.</i> (16) 2016	Cohorte retrospectiva	Complicaciones al alta, dosis infectante y mortalidad	227 fallecimientos en el curso de la enfermedad, 4 en sesis semanas posterior al alta por complicaciones tardías. Tasa de complicaciones de 0.7%.
Kouznetsova <i>et al.</i> (17) 2014	Ensayo fase 0	Bioseguridad en 53 drogas antivirales	53 drogas inhibieron el crecimiento viral a la entrada al organismo.
Zhong <i>et al.</i> (18) 2014	Ensayo clínico fase I	Dianas terapéuticas para profilaxis y tratamiento	Probable eficacia terapéutica.
Messaoudi <i>et al.</i> (19) 2016	Descriptivo	Patogénesis y evasión inmune en filovirus	Descripción de la patogénesis y de la evasión inmune en filovirus.
Wong <i>et al.</i> (20) 2014	Descriptivo	Caracterización de la respuesta inmune en la infección por el virus del Ébola	Mecanismos de evasión inmune con afectación de la respuesta inmune inespecífica y específica.
Qiu <i>et al.</i> (21) 2014	Ensayo Clínico	Eficacia de anticuerpos monoclonales ZMapp en enfermedad avanzada por el virus del Ébola	Eficacia demostrada.
Dunning <i>et al.</i> (22) 2016	Ensayo clínico	Eficacia y seguridad de TKM 130803	Eficacia y seguridad demostrada, pero sin mejoría en la supervivencia.
Zhu <i>et al.</i> (23) 2017	Ensayo clínico fase II	Eficacia de la vacuna contra el adenovirus tipo 5	Eficacia demostrada.
Global Public-Private Partnership (24) 2016	Ensayo clínico	Eficacia y seguridad de la vacuna AdVac	Eficacia y seguridad demostrada.
NIH <i>et al.</i> (25) 2014	Ensayo clínico	Eficacia y seguridad NIAID/GSK Ebola vaccine	Seguridad demostrada. Induce respuesta inmunológica.

Fuente: Elaboración propia.

A continuación se exponen los aspectos en los cuales existe consenso en la literatura revisada:

El Ébola es un virus de morfología variable o pleomórfico monomolecular (se compone de una única molécula de ARN monocatenario lineal de polaridad negativa), perteneciente a la familia *Filoviridae*, altamente contagioso y que se transmite por el contacto con fluidos o líquidos corporales de la persona infectada con el virus, tales como sangre, saliva, orina, sudor e, inclusive, vómito, tanto para especies vivas como muertas (3,26). Asimismo, afecta también a otros mamíferos y tiene un lapso de incubación normal de entre 5 y 12 días (27). Esta enfermedad ocasiona choque hemorrágico que conduce a la muerte y presenta un alto nivel de mortalidad, de cerca del 90% (2-4,7,8,10,11).

El nombre de ébola es de origen congoleño, del río que lleva ese mismo nombre. Allí se identificó por primera vez esta enfermedad en el año de 1976 (2-4,10,27).

Se han descrito cinco cepas del virus: *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV), *Reston ebolavirus* (RESTV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Tai Forest ebolavirus* (TAFV) y *Zaire ebolavirus* (ZEBOV) (2,4,7,10,26-29).

El virus puede contraerse por contacto con la sangre o con los fluidos corporales de animales infectados, por lo general monos o murciélagos de la fruta; sin embargo, no se ha documentado la transmisión aérea en el entorno natural. Una vez que un ser humano resulta infectado, la enfermedad también puede contagiarse entre personas (30) y la transmisión puede ocurrir por contacto directo a través de lesiones cutáneas o de las membranas mucosas, con la sangre u otros fluidos o secreciones corporales u órganos de personas o animales infectados vivos o fallecidos o por contacto indirecto con el ambiente o fómites contaminados con dichos fluidos (agujas, funerales, personal de salud) (2,27,29,31,32).

Algunos autores han considerado la posibilidad de que el virus del Ébola pueda permanecer en el semen hasta siete semanas después de la recuperación del paciente (33).

El ZEBOV es la cepa de mayor mortalidad (90%); su brote en África Occidental en el 2014 afectó a Guinea Conakry, Sierra Leona, Liberia y Nigeria y se reportaron más de 1 000 fallecidos por esta epidemia (7,34).

La FHE se presenta con un periodo de incubación de 2 a 21 días (2,14,27,35); no obstante, la duración del periodo depende de la respuesta inmune del paciente y de la tipología de cepa infectante. El periodo de transmisibilidad comienza desde la fase febril y aumenta mientras la sangre y las secreciones contengan el virus (15). Los síntomas fundamentales son fiebre alta de inicio súbito, postración, mialgias, artralgias, dolor abdominal y cefalea (36). Una semana más tarde se presentan erupciones generalizadas en todo el cuerpo, frecuentemente hemorrágicas (16). Las hemorragias se presentan, por lo general, en el tubo gastrointestinal, por lo que el infectado sangra por la boca y por el recto o el ano (2,31,37). Además, los pacientes presentan náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones de la función hepática y renal e incluso meningoencefalitis (38); también pueden sufrir choque hipovolémico por la pérdida de sangre, lo cual, a su vez, puede conducir a un fallo múltiple de órganos y a la muerte (10,11,27,30,39). La tasa de mortalidad es elevada y tiene una frecuencia de fallecimientos de entre el 50% y el 90% de los infectados por el virus (40).

A continuación se enlistan los elementos a considerar para el diagnóstico epidemiológico que se encuentran definidos en la literatura consultada (41):

Definición de caso sospechoso

Se considera como un caso sospechoso a todo paciente con fiebre >38°C y alguno de los siguientes antecedentes epidemiológicos:

Contacto con caso confirmado de EVE en los 21 días anteriores a la aparición de los síntomas.

Viaje a regiones con circulación confirmada del virus del Ébola durante los 21 días anteriores a la aparición de los síntomas.

Contacto directo con muestras de laboratorio recolectadas de casos sospechosos de EVE los 21 días anteriores a la aparición de los síntomas.

Definición de caso confirmado

Se considera como un caso confirmado a un paciente sospechoso más resultados de laboratorio positivos para virus del Ébola, ya sea por detección de virus ARN por RT-PCR o por detección de anticuerpos IgM contra virus del Ébola (42). A partir de ahí se puede confirmar por la clínica y el nexo epidemiológico, considerando además el contacto de humanos con animales enfermos fallecidos.

En cuanto al proceso de confirmación por el laboratorio, es importante tener presente que el virus tiene una baja especificidad y no está indicado el uso de pruebas rápidas (12,27,30,41,43).

Se recomienda tomar muestras de sangre total, suero, saliva y orina. Si el paciente está fallecido, se debe proceder a realizar frotis oral, pues la autopsia está contraindicada. Las muestras solo serán tomadas en los hospitales designados por personal capacitado para cumplir todas las medidas de bioseguridad (5,39,41,43,44).

El diagnóstico de laboratorio de la FHE se logra de dos formas (9,27,45-48): la primera, a través de la determinación de la respuesta inmune específica del hospedero a la infección y, la segunda, mediante la detección de las partículas virales en individuos infectados. Para la detección de la respuesta inmune se utiliza la prueba ELISA que detecta los anticuerpos IgG e IgM: los primeros aparecen a los 618 días de iniciados los síntomas y los segundos, a los días 2-9. La detección de los antígenos virales se obtiene a través de la prueba ELISA y por PCR (reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa). El antígeno viral podrá ser detectado entre los días 3-6 de haber iniciado los síntomas, pero su positividad desaparece entre los días 7-163.

Se consideran como métodos confirmatorios por el laboratorio el aislamiento del virus mediante cultivo celular, la prueba ELISA, la inmunofluorescencia, la microscopía electrónica, la inmunohistoquímica y la técnica RT-PCR.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con paludismo, fiebre tifoidea, shigelosis, cólera, leptospirosis, peste, rickettsiosis, fiebre recurrente, meningitis, hepatitis y otras fiebres hemorrágicas virales. Para confirmar el diagnóstico se hacen pruebas de sangre que detecten anticuerpos, ARN viral o el propio virus.

Se debe destacar que el virus del Ébola no tiene manejo específico aprobado (49), por lo que solo se prescribe tratamiento de sostén: administración de sales de rehidratación oral o fluidos intravenosos (50). En su evolución, el paciente podrá requerir soporte cardiopulmonar e incluso traslado a cuidados intensivos. Es imprescindible el aislamiento precoz del paciente y la protección de riesgo biológico para los prestadores de salud (17), manteniendo cuidado extremo con las secreciones del paciente que son altamente contagiosas. La transmisión por aerosoles es dudosa. Se estima que 53 drogas pueden bloquear el virus, en específico las que actúan en la glicoproteína y en la matriz VP40 (51).

Las acciones de prevención incluyen la reducción del contagio de la infección de monos, murciélagos o cerdos al hombre. Después de verificar la infección en dichos animales, es importante su matanza y la posterior eliminación de los cuerpos. También se recomienda una adecuada cocción de la carne, llevar ropa protectora durante su manipulación y lavarse las manos siempre que se esté cerca de alguien

infectado (1,2,36,39,52). Las muestras de tejidos o fluidos corporales de pacientes infectados deben manipularse con especial precaución. Se trabaja en la identificación de nuevas dianas terapéuticas para la profilaxis y el tratamiento de la infección (18,53).

La sangre o suero de humanos enfermos convalecientes se ha empleado como inmunización pasiva (28,32,42,48,54), de lo que se han obtenido resultados alentadores que disminuyen la mortalidad de 80% a 12%, lo cual es estadísticamente significativo.

In vitro se ha comprobado la presencia de anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos para la glicoproteína del virus del Ébola, los cuales muestran propiedades protectoras y terapéuticas en animales (roedores). Por otro lado, se ha desarrollado un suero hiperinmune a partir de muestras de animales: ovejas, cabras y caballos (45,54). Este mismo se ha utilizado en humanos, con resultados aparentemente esperanzadores (45).

Dentro de las precauciones estándares recomendadas se encuentra el lavado de manos, la manipulación segura de instrumentos cortopunzantes, el uso de elementos de protección personal (EPP) y la limpieza y desinfección de derrames de secreciones, medio ambiente y equipos de seguridad reutilizables (19).

Asimismo, las precauciones para quienes están en contacto directo con el paciente incluyen restricción del personal dedicado al cuidado del paciente; restricción de visitas; uso de EPP; lavado de manos; uso de mascarillas, protectores oculares, delantal impermeable, guantes y zapatos cerrados; retiro de EPP al salir de la habitación; uso de EPP desechables, e incineración de la vestimenta del paciente y de cama.

La estrategia de desinfección más recomendada es limpiar las superficies contaminadas con agua y detergente antes de desinfectar y hacer la desinfección con solución de hipoclorito al 0.05%.

Discusión

En la revisión sistemática de la literatura efectuada se ha detectado una serie de aspectos con relación a esta enfermedad que resultan controversiales o sobre los cuales no existe consenso, quizás porque requieren de una mayor precisión científica.

Debido a la progresión rápida y grave de la FHE, ninguna terapia podría ser lo suficientemente potente, por lo que se sugiere la combinación de terapias (4,28,45,55).

Otro aspecto en el que no existe consenso absoluto, aunque se han desarrollado numerosas investigaciones científicas con resultados alentadores, es la persistencia viral y transmisión sexual del virus. Se considera que existe un riesgo probable de transmisión sexual a partir de personas que se recuperan de la infección por ébola y se ha demostrado que el RNA del virus puede permanecer en fluidos corporales de un sobreviviente hasta 284 días (45). No existen estudios científicos específicos sobre la protección del condón para el virus del Ébola (45).

Otro aspecto que genera controversia es el tratamiento farmacológico específico (50); aunque aún no se ha aprobado ningún fármaco de este tipo, existen resultados de investigaciones sobre opciones terapéuticas experimentales en modelos animales (primates y roedores) (20), las cuales involucran uso de factores inhibidores tisulares (rhNAPc2, rhAPC) que incluyen tratamiento de la coagulopatía y empleo de antivirales tales como la combinación de anticuerpos monoclonales (ZMapp, MB-003), oligómeros morfolino fosforodiamidato (PMOs), liposomas que contienen siRNA (LNP-siRNA:TKMEbola) y pequeñas moléculas inhibitoras (BCX4430, favipiravir) (20).

Otro aspecto que genera polémica son las razones de persistencia de la epidemia (39), donde se plantea deteriorada infraestructura de salud, dificultades en la prevención y diagnóstico precoz, alta

movilidad humana, inadecuados medios de protección del personal de salud, influencia de determinados aspectos culturales y creencias ancestrales, uso de medicina alternativa durante la epidemia y publicidad negativa.

Se ha avanzado a pasos acelerados en el estudio de la respuesta inmune del hospedero durante la infección por el virus (56) y, con vistas al desarrollo de una vacuna efectiva cuya protección dure toda la vida, los consorcios farmacéuticos se han dado a la tarea de generar rápidamente ensayos clínicos con vacunas potenciales (57): cAd3-EBOZ, rVSV-EBOV, Ad26- y MVA-EBOV, las cuales se encuentran en estos momentos en evaluación en ensayos clínicos fase I, con resultados prometedores. No menos importante resulta el anuncio efectuado en el Congreso Internacional de Botánica por el Dr. Maurice Iwu acerca de que el extracto de la fruta *Garcinia Kola* detiene el crecimiento del virus en el laboratorio (58,59).

Por otro lado, la empresa farmacéutica USAMRIID produjo vacuna de virus del Ébola desactivado montado en virus del resfriado común; esta vacuna demostró seguridad y eficacia en ratones y monos (60). Asimismo, existe un grupo de nuevos tratamientos potenciales en evaluación en ensayos clínicos:

Mapp Biopharmaceutical Inc. desarrolló el suero experimental inmunológico ZMapp a partir de un anticuerpo monoclonal murino (21,22). El 12 de agosto de 2014 la OMS lo aprobó como tratamiento experimental para curar el ébola en África. Canadá Tekmira Pharmaceuticals exhibió el fármaco TKM - Ébola con seguridad y eficacia demostrada en monos (23).

New Link Genetics Corp de Iowa anunció una vacuna con 100% de efectividad en ensayos con animales y que se empezará a experimentar en humanos (24).

El Dr. Matthew Snape, miembro del Oxford Vaccine Group, anunció los resultados de un estudio fase I en humanos que demostró seguridad e inmunogenicidad de la vacuna AdVac(R) (25)

NIAID and GlaxoSmithKline (GSK) empezó la producción de una vacuna denominada NIAID/GSK Ebola que ya se encuentra en ejecución un ensayo clínico fase I para demostrar su seguridad e inmunogenicidad (12).

Los resultados hasta ahora son muy prometedores, ya que ambas vacunas, cAd3-EBOV y VSV-EBOV, han demostrado un 100% de eficacia en primates no-humanoides. La cAd3-EBOV es una vacuna derivada del adenovirus tipo III en chimpancés modificado mediante ingeniería genética para expresar la única glicoproteína de membrana del virus del Ébola; en Oxford (Inglaterra) y Maryland (EE. UU.), se están ejecutando los ensayos clínicos. Además, la FDA autorizó iniciar un ensayo con la vacuna VSV-EBOV (25).

El comportamiento clínico de la epidemia ha sido descrito acuciosamente por numerosos autores (61-82), lo cual ha constituido un impulso a la industria farmacéutica y biotecnológica para el desarrollo de nuevas ofertas de tratamiento, donde se destacan sueroterapia, ZMapp, vacunas y antivirales como Favipiravir (T705) (83,84).

La compañía farmacéutica canadiense Tekmira anunció hace poco que las autoridades sanitarias estadounidenses le habían confirmado que cambiaba su tratamiento TKM-Ébola de “ensayo clínico total” a “ensayo clínico parcial”, lo que permitió su posible uso en individuos afectados por el virus del Ébola. TKM no es la única farmacéutica que está trabajando en la cura de esta enfermedad: Mapp Biopharmaceutical, en California, es la responsable del medicamento suministrado a los dos trabajadores estadounidenses que contrajeron el virus en Liberia y que han mostrado signos de mejora (84).

Conclusiones

El virus del Ébola constituye una amenaza para toda la humanidad por su elevada letalidad; sin embargo, existe la esperanza y convicción de que los nuevos tratamientos que se encuentran en evaluación o uso compasional, aunque aún no aprobados para su uso de manera rutinaria, puedan ayudar en el control de las epidemias o brotes. En cualquier caso, una epidemia pondrá a prueba la infraestructura de salud de cualquier país donde se presente tan solo un caso. Por tal motivo, la vigilancia epidemiológica es trascendental para detectar a tiempo su entrada al país, tomar las medidas oportunas para su control inmediato y evitar la propagación de tan letal enfermedad, todo lo cual hace imprescindible que el personal de salud tenga pleno conocimiento de la enfermedad y de cómo enfrentarla.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

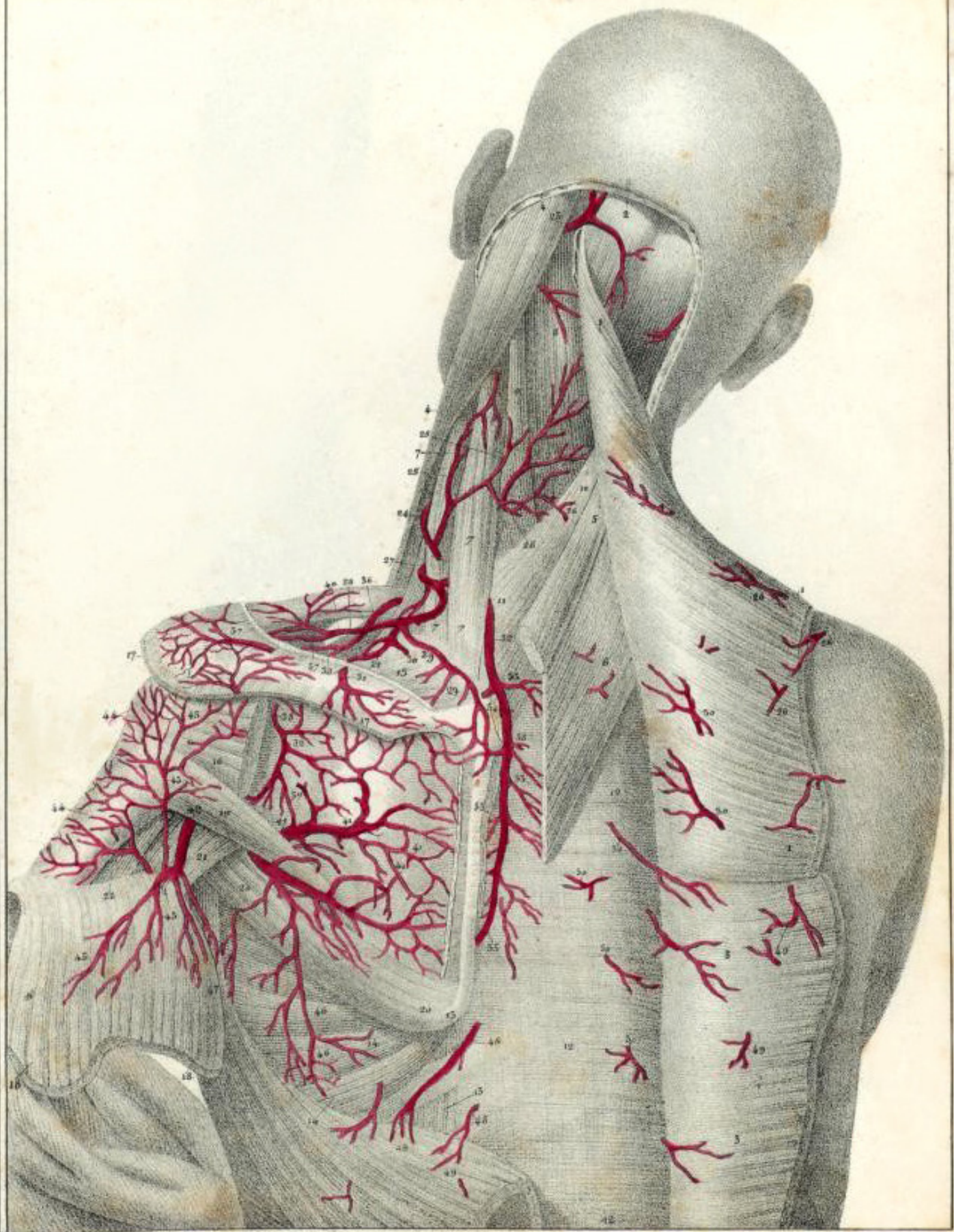
Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Lado M, Walker NF, Baker P, Haroon S, Brown CS, Youkee D, *et al*. Clinical features of patients isolated for suspected Ebola virus disease at Connaught Hospital, Freetown, Sierra Leone: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1024-33. <http://doi.org/f3ht8d>.
2. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011;377(9768):849-62. <http://doi.org/c7fsjg>.
3. Martínez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):365-90. <http://doi.org/cpjr>.
4. Plucinski MM, Guilavogui T, Sidikiba S, Diakité N, Diakité S, Dioubaté M, *et al*. Effect of the Ebola-virus-disease epidemic on malaria case management in Guinea, 2014: a cross-sectional survey of health facilities. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1017-23. <http://doi.org/f3ht8c>.
5. Yi F, Yang P, Sheng H. Tracing the scientific outputs in the field of Ebola research based on publications in the Web of Science. *BMC Res Notes*. 2016;9:221. <http://doi.org/cpjs>.
6. Jacobs M, Aarons E, Bhagani S, Buchanan R, Cropley I, Hopkins S, *et al*. Post-exposure prophylaxis against Ebola virus disease with experimental antiviral agents: a case-series of health-care workers. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(11):1300-4. <http://doi.org/f7v2pg>.
7. Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquiere S, Kilbourne A, Froment JM, *et al*. Multiple Ebola Virus Transmission Events and Rapid Decline of Central African Wildlife. *Science*. 2004;303(5656):387-90. <http://doi.org/bp3hjn>.
8. Scully C, Samaranyake L, Petti S, Nair RG. Infection control: Ebola aware; Ebola beware; Ebola healthcare. *Br Dent J*. 2014;217(12):661. <http://doi.org/cpjt>.
9. Cenciarelli O, Pietropaoli S, Malizia A, Carestia M, D'Amico F, Sassolini A, *et al*. Ebola virus disease 2013-2014 outbreak in west Africa: an analysis of the epidemic spread and response. *Int J Microbiol*. 2015;2015:79121. <http://doi.org/gb6cfh>.
10. Matanock A, Arwady MA, Ayscue P, Forrester JD, Gaddis B, Hunter JC, *et al*. Ebola virus disease cases among health care workers not working in ebola treatment units - Liberia, June-August, 2014 MMWR

- Morb Mortal Wkly Rep. 2014 [cited 2018 May 10];63(46):1077-81. Available from: <https://goo.gl/2MT9do>.
11. **Wojda TR, Valenza PL, Cornejo K, McGinley T, Galwankar SC, Kelkar D, et al.** The Ebola outbreak of 2014-2015: From coordinated multilateral action to effective disease containment, vaccine development, and beyond. *J Glob Infect Dis.* 2015;7(4):127-38. <http://doi.org/f9fn35>.
 12. **Johansen LM, Brannan JM, Delos SE, Shoemaker CJ, Stossel A, Lear C, et al.** FDA-approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection. *Sci Transl Med.* 2013;5(190):190ra79. <http://doi.org/gbdfnc>.
 13. **Williams CL.** Leading the charge: Médecins Sans Frontières receives the 2015 Lasker-Bloomberg Public Service Award. *J Clin Invest.* 2015;125(10):3737-41. <http://doi.org/cpjw>.
 14. **Bhatnagar N, Grover M, Kotwal A, Chauhan H.** Study of recent Ebola virus outbreak and lessons learned: A scoping study. *Ann Trop Med Public Health.* 2016 [cited 2018 May 10];9:145-51. Available from: <https://goo.gl/GpukBm>.
 15. **Yamanis T, Nolan E, Shepler S.** Fears and Misperceptions of the Ebola Response System during the 2014-2015 Outbreak in Sierra Leone. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10):e0005077. <http://doi.org/f8893w>.
 16. **Bower H, Smout E, Bangura MS, Kamara O, Turay C, Johnson S, et al.** Deaths, late deaths, and role of infecting dose in Ebola virus disease in Sierra Leone: retrospective cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2403. <http://doi.org/cpj7>.
 17. **Kouznetsova J, Sun W, Martínez-Romero C, Tawa G, Shinn P, Chen CZ, et al.** Identification of 53 compounds that block Ebola virus-like particle entry via a repurposing screen of approved drugs. *Emerg Microbes Infect.* 2014;3(12):e84. <http://doi.org/cpkg>.
 18. **Zhong Y, Xu J, Li T, Yu X, Sheng M.** Potential clinical treatment for Ebola pandemic. *Sci China Life Sci.* 2014;57(10):982-4. <http://doi.org/cpkj>.
 19. **Messaoudi I, Amarasinghe GK, Basler CF.** Filovirus pathogenesis and immune evasion: insights from Ebola virus and Marburg virus. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(11):663-76. <http://doi.org/cpmn>.
 20. **Wong G, Kobinger GP, Qiu X.** Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(6):781-90. <http://doi.org/cpmp>.
 21. **Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al.** Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature.* 2014;514(7520):47-53. <http://doi.org/f6ij23>.
 22. **Dunning J, Sahr F, Rojek A, Gannon F, Carson G, Idriss B, et al.** Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with TKM-130803: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial. *PLoS Med.* 2016;13(4):e1001997. <http://doi.org/cpmr>.
 23. **Zhu FC, Wurie AH, Hou LH, Liang Q, Li YH, Russel JB, et al.** Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10069):621-8. <http://doi.org/f9t57v>.
 24. **Global Public-Private Partnership Announces Publication of Positive Phase 1 Data for Ebola Vaccine Regimen in JAMA.** London: Johnson & Johnson; 2016. [cited 2018 May 11] Available from: <https://goo.gl/5Mh42N>.
 25. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH).** NIAID/GSK Investigational Ebola Vaccine (cAd3-EBOZ). Maryland: NIH; 2016 [cited 2018 Jul 26]. Available from: <https://goo.gl/qpC2mN>.
 26. **Karp PD, Berger B, Kovats D, Lengauer T, Linial M, Sabeti P, et al.** ISCB Ebola Award for Important Future Research on the Computational Biology of Ebola Virus. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(1):e1004087. <http://doi.org/cpjx>.
 27. **Bozkurt I, Leblebicioglu H.** Ebola Virus Infection. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2014;3:18. <http://doi.org/cpjz>.
 28. **Wilson JA, Hevey M, Bakken R, Guest S, Bray M, Schmaljohn AL, et al.** Epitopes involved in antibody-mediated protection from Ebola virus. *Science.* 2000;287(5458):1664-6. <http://doi.org/b7f6hz>.
 29. **Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al.** Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1418-25. <http://doi.org/gcx7vn>.
 30. **Kalra S, Kelkar D, Galwankar SC, Papadimos TJ, Stawicki SP, Arquilla B, et al.** The emergence of Ebola as a global health security threat: From 'lessons learned' to coordinated multilateral containment efforts. *J Glob Infect Dis.* 2014;6(4):164-77. <http://doi.org/cpj2>.
 31. **Saeidnia S, Abdollahi M.** Ebola hemorrhagic fever: current outbreak and progress in finding a cure. *Daru.* 2014;22:70. <http://doi.org/cpj3>.
 32. **Van Kerkhove MD, Bento AI, Mills HL, Ferguson NM, Donnelly CA.** A review of epidemiological parameters from Ebola outbreaks to inform early public health decision-making. *Sci Data.* 2015;2:150019. <http://doi.org/cpj4>.
 33. **Thorson A, Formenty P, Lofthouse C, Broutet N.** Systematic review of the literature on viral persistence and sexual transmission from recovered Ebola survivors: evidence and recommendations. *BMJ Open.* 2016;6(1):e008859. <http://doi.org/f3vcf5>.
 34. **Dembek ZF, Mothershead JL, Chekol T, Myers DB, Meris RG, Meranus D, et al.** Operational Perspective of Lessons Learned From the Ebola Crisis. *Mil Med.* 2017;182(1):e1507-13. <http://doi.org/f93x7r>.
 35. **Chepurinov AA, Dadaeva AA, Kolesnikov SI.** Study of the Pathogenesis of Ebola Fever in Laboratory Animals with Different Sensitivity to This Virus. *Bull Exp Biol Med.* 2001;132(6):1182-6.
 36. **Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, Gbakie M, Gire SK, Colubria A, et al.** Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2092-100. <http://doi.org/f6rfpd>.
 37. **Kiselev OI, Vasin AV, Shevryyova MP, Deeva EG, Sivak KV, Egorov VV, et al.** [Ebola hemorrhagic fever: Properties of the pathogen and development of vaccines and chemotherapeutic agents]. *Mol Biol.* 2015;49(4):541-54. <http://doi.org/cpj8>.
 38. **Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, Bhagani S, Cropley I, Filipe A, et al.** Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet.* 2016;388(10043):498-503. <http://doi.org/cpj9>.
 39. **Omilabu S, Salu O, Oke B, James A.** The West African ebola virus disease epidemic 2014-2015: A commissioned review. *Niger Postgrad Med J.* 2016 [cited 2018 May 10];23(2):49-56. Available from: <https://goo.gl/XowkNZ>.
 40. **Muyembe-Tamfum JJ, Mulangu S, Masumu J, Kayembe JM, Kemp A, Paweska JT.** Ebola virus outbreaks in Africa: Past and present. *Onderstepoort J Vet Res.* 2012;79(2):451. <http://doi.org/cpkb>.
 41. **O'Hara G.** Working on the front line. *Clin Med.* 2015;15(4):358-61.
 42. **Nouvellet P, Garske T, Mills HL, Nedjati-Gilani G, Hinsley W, Blake IM, et al.** The role of rapid diagnostics in managing Ebola epidemics. *Nature.* 2015;528(7580):S109-16. <http://doi.org/f74qtd>.
 43. **Walker NF, Whitty CJ.** Tackling emerging infections: clinical and public health lessons from the West African Ebola virus disease outbreak, 2014-2015. *Clin Med.* 2015;15(5):457-60. <http://doi.org/cpkc>.
 44. **Jacobsen KH, Aguirre AA, Bailey CL, Baranova AV, Crooks AT, Croitoru A, et al.** Lessons from the Ebola Outbreak: Action Items for Emerging Infectious Disease Preparedness and Response. *EcoHealth.* 2016;13(1):200-12. <http://doi.org/f8kkfj>.
 45. **Camacho-Aguilera JF.** Epidemia: Un repaso a la fiebre hemorrágica por Ébola. *Rev Med Cine.* 2013;9(2):70-81.
 46. **Beeching NJ, Fenech M, Houlihan CF.** Ebola virus disease. *BMJ.* 2014;349:g7348. <http://doi.org/cpj6>.
 47. **Bower H, Glynn JR.** A systematic review and meta-analysis of seroprevalence surveys of ebolavirus infection. *Sci Data.* 2017;4:160133. <http://doi.org/f9ns4v>.

48. **Phua KL.** Meeting the Challenge of Ebola Virus Disease in a Holistic Manner by Taking into Account Socioeconomic and Cultural Factors: The Experience of West Africa. *Infect Dis.* 2015;8:39-44. <http://doi.org/cpkd>.
49. **Paragas J, Geisbert TW.** Development of treatment strategies to combat Ebola and Marburg viruses. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006;4(1):67-76. <http://doi.org/fhb78f>.
50. **Mishra B.** The threat of Ebola: An update. *Indian J Med Microbiol.* 2014;32(4):364-70. <http://doi.org/cpkf>.
51. **Wong G, Gao GF, Qiu X.** Can Ebola virus become endemic in the human population? *Protein Cell.* 2015;7(1):4-6. <http://doi.org/cpkh>.
52. **Choi JH, Croyle MA.** Emerging Targets and Novel Approaches to Ebola Virus Prophylaxis and Treatment. *BioDrugs.* 2013;27(6):565-83. <http://doi.org/f5g69g>.
53. **Davtyan M, Brown B, Folyan MO.** Addressing Ebola-related Stigma: Lessons Learned from HIV/AIDS. *Glob Health Action.* 2014;7:26058. <http://doi.org/f6n9vf>.
54. **Hemashree S, Rubini KR, Lohala S, Nithya S.** Ebola Virus- A Review. *Research J Pharm Tech.* 2016;9(5):617-20.
55. **Saraswathi TS, Remya PN, Sangeetha S, Kavitha R, Murugan M.** Review on Ebola Virus Disease in Clinical and Diagnostic Aspects. *J Pharm Sci Res.* 2016;8(11):1266-70.
56. **Regmi K, Gilbert R, Thunhurst C.** How can health systems be strengthened to control and prevent an Ebola outbreak? A narrative review. *Infect Ecol Epidemiol.* 2015;5:28877. <http://doi.org/cpmq>.
57. **Milius S.** Folk remedy zaps Ebola in lab test. *Science News.* 1999;156(7):110.
58. **Hayden T, Horn D.** Home remedy. *Newsweek.* 1999;134(7):4.
59. **Olinger GG Jr, Pettitt J, Kim D, Working C, Bohrov O, Bratcher B, et al.** Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(44):18030-5. <http://doi.org/f4dg9m>.
60. **Fox C.** ZMapp: Best Anti-Ebola Treatment Yet. Rockaway: Bioscience Technology; 2014 [cited 2018 May 11]. Available from: <https://goo.gl/trvHev>.
61. **Li YH, Chen SP.** Evolutionary history of Ebola virus. *Epidemiol Infect.* 2014;142(6):1138-45. <http://doi.org/f5zjrq>.
62. **Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors.** Harrison: principios de medicina interna. 18th ed. México D.F.: McGraw Hill; 2012.
63. **Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R, Sprecher A.** Ebola virus disease in West Africa—clinical manifestations and management. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2054-7. <http://doi.org/cpmw>.
64. **Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, Brantly K, Plyler L, McElroy AK, et al.** Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2402-9. <http://doi.org/f6smr7>.
65. **Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, de Heer G, Kluge S, et al.** A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2394-401. <http://doi.org/f3nk5z>.
66. **Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, Kraft CS, Lyon GM, Mehta AK, et al.** Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2423-7. <http://doi.org/cpm7>.
67. **Ansumana R, Jacobsen KH, Sahr F, Idris M, Bangura H, Boie-Jalloh M, et al.** Ebola in Freetown area, Sierra Leone—a case study of 581 patients. *N Engl J Med.* 2015;372(6):587-8. <http://doi.org/gcx7vk>.
68. **Espinal M, Aldighieri S, John RS, Becerra-Posada F, Etienne C.** El Reglamento Sanitario Internacional, la enfermedad por el virus del Ébola y las enfermedades infecciosas emergentes en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Pública.* 2016;39(3):174-8.
69. **Burgos CM, Bolkan HA, Bash-Taqi D, Hagander L, Von Screeb J.** The Met Needs for Pediatric Surgical Conditions in Sierra Leone: Estimating the Gap. *World J Surg.* 2018;42(3):652-65. <http://doi.org/gb2fn4>.
70. **Kuri-Morales PA, Guzmán-Morales E, de la Paz-Nicolau E, Salas-Fernández A.** Enfermedades emergentes y reemergentes. *Gac Med Mex.* 2015;151(5):674-80.
71. **Menéndez JM, Simón F, Barberán J.** Enfermedad por virus Ébola, una visión global. *Rev Esp Quimioter.* 2014;27(4):230-8.
72. **Shuaib F, Gunnala R, Musa EO, Mahoney FJ, Oguntimehin O, Nguku PM, et al.** Ebola virus disease outbreak - Nigeria, July-September 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(39):867-72.
73. **Galarza-Quiroz NA, Gutiérrez-Cayo W, Mamani-Vela Z, Romero-Flores JR, Erostequi-Revilla C.** Ébola: Epidemia en el Siglo XXI. *Rev Cient Cienc Méd.* 2014;17(2):39-43.
74. **Bucknor-Johnson K.** Enfermedad por el virus ébola medidas de bioseguridad. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual.* 2015;32(2).
75. **Carod-Artal FJ.** Enfermedad por el virus del Ébola: epidemiología y manifestaciones clínicas en un contexto de emergencia de salud pública internacional. *Rev Neurol.* 2015;60(6):267-77.
76. **Annette M, Poirson JM, Zingesser J, Otto P, de Balogh K, Boulet H.** La enfermedad por el virus del Ebola en el Africa occidental: una emergencia de salud pública que se transforma en una crisis compleja. *Unasylva: revista internacional de silvicultura e industrias forestales.* 2015;(243-244):67-78.
77. **Vizcaya-Moreno MF, Núñez-del Castillo MM, Pérez-Cañaveras RM, Hernández-Ortuño A, Jurado-Moyano JL.** Enfermedad por virus Ébola y seguridad de las/los estudiantes de enfermería: experiencia de cooperación institucional en una práctica formativa de simulación. *Gac Sanit.* 2015;29(4):317-8. <http://doi.org/f3gxvm>.
78. **Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T, et al.** Successful treatment of Ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med.* 2012;4(138):138ra81. <http://doi.org/f996tp>.
79. **Godoy P, Mayoral JM, Sierra MJ, Aragonés N, Cano R, Pousa A, et al.** El brote de Ébola: la crisis local no debe impedir ver el grave problema en África occidental. *Gac Sanit.* 2015;29(1):1-3. <http://doi.org/f2xkxf>.
80. **de la Calle-Prieto F, Arsuaga-Vicente M, Mora-Rilo M, Arnalich-Fernández F, Arribas JR.** Enfermedad por virus ebola: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(7):452-60. <http://doi.org/cpm8>.
81. **Kolbach M, Carrasco-Zuber JE, Vial-Letelier V.** Ébola: caracterización, historia y manifestaciones cutáneas; lo que debemos saber. *Rev med Chile.* 2015;143(11):1444-8. <http://doi.org/cpm9>.
82. **Fernández-de la Fuente Bursón M.** La enfermedad del ébola dos años después [tesis]. Sevilla: Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla; 2016.
83. **Guerrero-Montero I, Marín-Morales JM, Martínez-Cano.** Ébola: tratamiento actual y futuro. *MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide.* 2014;(16).
84. **¿Por qué la FDA aprueba un medicamento en “estado experimental” para combatir el ébola? notimérica.** 2014 Aug 10 [cited 2018 May 11]. Available from: <https://goo.gl/Sy1VRA>.



Haincetin del.

Lith. de G. Frey.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63178>

Respuesta a la farmacoterapia en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa en una clínica de Barranquilla, Colombia. 2007-2014

Response to pharmacotherapy in patients with membranoproliferative glomerulonephritis in a hospital of Barranquilla, Colombia, between 2007 and 2014

Recibido: 10/03/2017. Aceptado: 18/07/2017.

Gustavo Aroca-Martínez^{1,2} • Henry Joseth González-Torres¹ • Alex Domínguez-Vargas¹ • Jossie Fontalvo-Pastorizo¹ • Diana Silva-Díaz¹ • Andrés Cadena-Bonfanti^{1,2}

¹ Universidad Simón Bolívar - Facultad de Ciencias de la Salud - Barranquilla - Colombia.

² Clínica de la Costa - Departamento de Nefrología - Barranquilla - Colombia.

Correspondencia: Gustavo Aroca-Martínez. Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar. Carrera 59 No. 59-65. Teléfono: +57 5 3444333, ext.: 266; celular: +57 315 8819331. Barranquilla. Colombia. Correo electrónico: garoca1@unisimonbolivar.edu.co.

| Resumen |

Introducción. La glomerulonefritis membranoproliferativa (GnMP) es un patrón de lesión glomerular hiper celular mesangial con adelgazamiento de la membrana basal glomerular y proliferación endocapilar que está mediado por las inmunoglobulinas o el sistema del complemento en el mesangio y endotelio capilar.

Objetivo. Evaluar la respuesta a la farmacoterapia en pacientes diagnosticados con GnMP en una clínica de Barranquilla entre los años 2007 y 2014.

Materiales y métodos. Estudio de cohorte retrospectivo en el que se evaluaron 58 pacientes con diagnóstico de GnMP por biopsia renal, quienes se clasificaron como respondedores y no respondedores. Se realizó una evaluación de tratamiento estándar según tipo de GnMP: mediado por complemento y mediado por inmunocomplejos e inmunofluorescencia negativa a los 6 y 12 meses de tratamiento.

Resultados. La edad promedio de los participantes fue de 35±13 años. De 58 pacientes, 52% eran mujeres, 63% desarrolló enfermedad renal crónica (ERC) al año de evaluación, 25.8% logró remisión (22.4% completa y 3.4% parcial) y 74.2% no logró entrar en remisión.

Conclusión. La GnMP es una causa importante de ERC entre la población estudiada. La respuesta al tratamiento inmunosupresor no demostró beneficios estadísticamente significativos, independiente del tipo de GnMP.

Palabras clave: Glomerulonefritis; Glomerulonefritis membranoproliferativa; Síndrome nefrótico; Inmunosupresión (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a pattern of mesangial hypercellular glomerular lesion with thinning of the glomerular basement membrane and endocapillary proliferation, mediated by immunoglobulin and the complement system of the mesangium and capillary endothelium.

Objective: To assess the response to pharmacotherapy in patients diagnosed with MPGN in a hospital of Barranquilla between 2007 and 2014.

Materials and methods: Retrospective cohort study in which 58 patients diagnosed with MPGN by renal biopsy were assessed and classified as responsive and non-responsive. A standard treatment assessment was performed according to the type of MPGN: mediated by the complement system, mediated by immunocomplexes, and negative immunofluorescence at 6 and 12 months of treatment.

Results: The average age of the participants was 35±13 years. Of 58 patients, 52% were female, 63% developed chronic kidney disease (CKD) one year after the assessment, 25.8% achieved remission (22.4% complete and 3.4% partial) and 74.2% failed to enter remission.

Conclusion: MPGN is one of the most important causes of CKD among the studied population. Response to immunosuppressant treatment showed no statistically significant benefits, regardless of the type of MPGN.

Keywords: Glomerulonephritis; Membranoproliferative Glomerulonephritis; Nephrotic Syndrome; Immunosuppression (MeSH).

Aroca-Martínez G, González-Torres HJ, Domínguez-Vargas A, Fontalvo-Pastorizo J, Silva-Díaz D, Cadena-Bonfanti A. Respuesta a la farmacoterapia en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa en una clínica de Barranquilla, Colombia. 2007-2014. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):301-5. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63178>.

Introducción

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GnMP) es un patrón de lesión glomerular caracterizado histológicamente por hiper celularidad mesangial, adelgazamiento de la membrana basal glomerular y proliferación endocapilar. En la GnMP existe inicialmente una fase de injuria renal mediada por inmunoglobulinas o elementos del sistema del complemento en el mesangio y en el endotelio capilar; luego, una fase proliferativa y reparativa mediada por células inflamatorias que inducen regeneración de la matriz mesangial y de la membrana basal glomerular. Tales cambios se evidencian en imágenes típicas de expansión mesangial y doble contorno de la membrana en la microscopía electrónica (ME) (1-3).

Por tradición, la GnMP se ha clasificado de acuerdo a los hallazgos de la ME en tres tipos: I, es la forma más frecuente y se caracteriza por depósitos inmunes subendoteliales; II, los depósitos predominan en la membrana basal glomerular (enfermedad de depósitos densos), y III, los inmunodepositos son de localización subepitelial, mesangial y subendotelial. Una nueva clasificación basada en la inmunofluorescencia (IF) distingue los hallazgos según el mecanismo subyacente: mediada por inmunocomplejos y mediada por complemento (2-4).

Entre las glomerulopatías primarias, la GnMP se ubica entre la tercera o cuarta causa de enfermedad renal estadio 5 (ERC-5) y representa el 7-10% de los casos confirmados por biopsia (2). La enfermedad renal crónica (ERC) es un grave problema de salud pública que afecta a 1 de cada 10 adultos en el mundo y su incidencia se duplica en los mayores de 65 años, con una prevalencia del 24.5%. En Colombia, la cuenta de alto costo estima que existen 1 039 119 pacientes con ERC; el 60.84% (632 211) de los casos son mujeres y el restante 39.16% (406 908) hombres (5).

La evolución y presentación clínica de la GnMP es extensa y varía de un lento a un rápido deterioro de la función renal, lo cual dificulta la realización de ensayos clínicos controlados basados en la farmacoterapia (1,2). La mayoría de los estudios se centran en la GnMP tipo I y tienen un periodo relativamente corto de seguimiento. Además, las antiguas pautas de tratamiento son más complejas de analizar debido a que en la actualidad es conocido que muchos de los casos antes diagnosticados como GnMP idiopática están relacionados con infección por virus de la hepatitis C (VHC), neoplasias, enfermedades autoinmunes y microangiopatía trombótica crónica (6-8).

Existen escasos ensayos clínicos controlados que hayan sido publicados con evidencia suficiente para determinar los beneficios de la farmacoterapia para la GnMP. El abordaje terapéutico se basa en la causa subyacente, ya sea por disregulación de la vía alterna del complemento o por circulación de complejos autoinmunes (3,4,6,9). En consecuencia, la farmacoterapia incluye terapia antiviral para hepatitis B y C, inmunosupresión con micofenolato mofetil (MMF) o ciclofosfamida (CFM) en monoterapia o conjugado con corticosteroides, indicado en pacientes que cursan con síndrome nefrótico, descenso progresivo de la función renal o signos de inflamación activa demostrada por biopsia (10-12). Los diuréticos son utilizados para el control de la hipertensión y el manejo del edema, mientras que la combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) pueden favorecer la reducción de la proteinuria. Por su

Aroca-Martínez G, González-Torres HJ, Domínguez-Vargas A, Fontalvo-Pastorizo J, Silva-Díaz D, Cadena-Bonfanti A. [Response to pharmacotherapy in patients with membranoproliferative glomerulonephritis in a hospital of Barranquilla, Colombia, between 2007 and 2014]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):301-5. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63178>.

parte, las terapias no esteroideas y anticoagulantes tienen efectos beneficiosos mínimos y están asociadas a efectos adversos graves (13).

En concordancia con lo propuesto por Rabasco-Ruiz *et al.* (4), se hace necesario incrementar los esfuerzos por llevar a cabo ensayos clínicos controlados que permitan hacer seguimiento de los pacientes diagnosticados con GnMP, esto con el fin de detectar el deterioro prematuro de la función renal, evitar la progresión a ERC y contribuir a establecer bases para el diseño de estrategias terapéuticas más precisas. De este modo, el objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico en los pacientes diagnosticados con GnMP analizando el comportamiento de variables sociodemográficas, clínicas, inmunológicas e histopatológicas.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

La investigación realizada fue de carácter cuantitativo y logró medir distintas variables para luego analizar los resultados obtenidos mediante métodos estadísticos. El tipo de estudio fue analítico de cohorte retrospectivo y se realizó a partir de la evolución de la respuesta al tratamiento farmacológico.

Población de estudio

Se incluyó a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico compatible con GnMP confirmado por biopsia renal atendidos en una clínica de Barranquilla. Se excluyeron del estudio a pacientes en terapia dialítica en el momento de la selección, a aquellos que no hubieran recibido terapia inmunosupresora, a los que tuvieran información incompleta en expedientes clínicos o en la base de datos del Centro de Referencia de la Red de Nefrólogos del Caribe: Registro de Nefropatía de Colombia (NEFRORED) y a quienes hayan sido atendidos en un periodo distinto al del estudio (Figura 1).

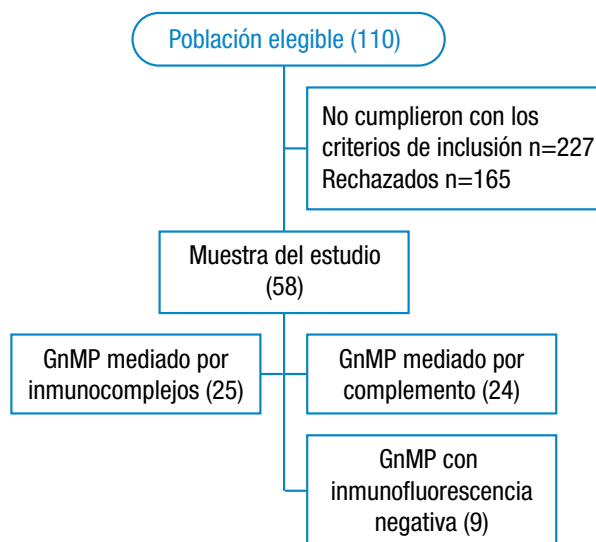


Figura 1. Diagrama de inclusión.
Fuente: Elaboración propia.

La población estuvo compuesta por 58 pacientes con diagnóstico anotado de GnMP confirmado por biopsia renal en la Clínica de la Costa de Barranquilla con apoyo en la base de datos NEFRORED (14). Luego, se llevó a cabo un estudio de microscopia e IF. Todo el material fue revisado por un mismo nefropatólogo cegado a datos clínicos y bioquímicos.

Recolección de datos y clasificación

De los expedientes clínicos registrados entre los años 2007 y 2014, se tomaron datos sociodemográficos (edad, sexo) e inmunológicos (inmunoglobulinas IgM-IgG, complemento C₃-C₄, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-dsADN) y parámetros bioquímicos (hemograma, creatinina sérica, nitrógeno ureico, urea, proteinuria de 24 horas, parcial de orina, sedimento urinario). Los pacientes se clasificaron, de acuerdo a los hallazgos de la IF, en GnMP mediado por inmunocomplejos, GnMP mediado por complemento y GnMP con IF negativa.

De igual forma, los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la respuesta al tratamiento en respondedores y no respondedores. Se consideraron pacientes respondedores aquellos que evidenciaron remisión parcial (reducción de al menos el 50% de la proteinuria de 24 horas o sedimento urinario activo dado por recuento de hematíes o leucocitos >5 por campo de alto poder) y remisión completa (proteinuria <0.5 g/24h y sedimento urinario inactivo). Por su lado, los pacientes no respondedores fueron aquellos en los que no hubo modificación en la proteinuria de 24h o que evidenciaron aumento del 25% de la misma, progresión hacia ERC-5 y sedimento urinario activo.

Tratamiento

Se registró el tipo de inmunosupresor que recibieron los pacientes durante el tiempo del estudio: MMF y CFM en monoterapia o conjugado con corticoides. El MMF fue iniciado a dosis de 500 mg/día vía oral e incrementado de forma gradual dependiendo de la tolerancia del paciente hasta un máximo de 2 g/día. Si los pacientes alcanzaban remisión de la proteinuria, la dosis del MMF era reducida de manera paulatina hasta 500 mg/día. Por otro lado, la dosis recibida de CFM fue de 500-1000 mg/m² de superficie corporal intravenoso cada 15 días por 3 meses. La decisión de utilizar MMF o CFM en la inducción de la remisión de la función renal o proteinuria estuvo a cargo del médico tratante. Todos los pacientes recibieron prednisolona en dosis de 1 mg/kg/día vía oral durante 4 semanas y luego se redujo hasta 10 mg/día. Se establecieron controles a los 6 y 12 meses de tratamiento.

Análisis estadístico

La caracterización de las variables sociodemográficas, clínicas e inmunológicas se realizó mediante medidas de tendencia central y de localización; para la correlación de las variables con los hallazgos histopatológicos en el pronóstico renal se aplicó la prueba de correlación de Spearman, el análisis de correspondencias múltiples y el análisis discriminante. La comparación del cambio en el tiempo de las variables fue analizada a través de diferencias entre dos proporciones independientes. Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico R y se consideró un valor p<0.05 para ser estadísticamente significativo (15).

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Clínica de la Costa de Barranquilla en carta emitida el 29 de julio de 2016.

Resultados

La población de estudio fue de 58 pacientes, la edad promedio fue de 35±13 años y 52% de la muestra correspondió a mujeres. La presentación clínica más frecuente (70%) fue síndrome nefrótico,

la cual se presentó en 41 pacientes. La ERC se manifestó como concomitante en 28 (48%) de los pacientes con síndrome nefrótico.

En relación a los parámetros, el valor de la hemoglobina (Hb) aumentó de forma significativa hasta el año de tratamiento en la población masculina (de 12.28±1.61 a 13.47±1.86; p=0.009), mientras que en las mujeres el aumento no fue estadísticamente significativo (p=0.067). En el análisis del sedimento urinario se observó que del total de pacientes, 52 (89%) debutaron con sedimento urinario activo dado por recuento de hematíes >5 por campo de alto poder y leucocituria en 9 (15%) pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los principales parámetros clínicos a lo largo del seguimiento de acuerdo al grupo de glomerulonefritis membranoproliferativa.

Parámetro	Grupo GnMP *	Basal	6 meses	12 meses
Hemoglobina (g/dL)	Complemento	11.1±2.26 (6.1-14.8)	11.1±1.92 (7-14.6)	12.6±2.68 (7.9-17.2)
	Inmunocomplejos	12.3±1.61 (8-14.9)	12.2±1.45 (9-15.8)	13.4±2.36 (8.4-19.3)
	IF negativo	11.5±1.66 (9-14.6)	12.2±1.52 (10.5-15.2)	12.4±1.47 (10.8-15)
Hematocrito (%)	Complemento	31.9±5.63 (20.4-43)	32.2±5.66 (24-44.6)	33.3±7.3 (21-60)
	Inmunocomplejos	35.6±5.21 (24.6-45.7)	35.4±4.8 (27.2-44.1)	36.4±3.53 (26-43)
	IF negativo	33.2±5.29 (25-43.9)	33.7±5.95 (23-44.8)	34.2±3.92 (29.7-42)
Creatinina sérica (mg/dL)	Complemento	1.65±1.07 (0.45-5.1)	1.79±1.27 (0.6-6.1)	1.95±1.05 (0.6-4.5)
	Inmunocomplejos	1.6±0.843 (0.38-3)	1.6±0.793 (0.5-3.3)	1.82±0.756 (0.9-3.5)
	IF negativo	1.21±0.734 (0.58-3)	1.17±0.604 (0.41-2.5)	1.23±0.47 (0.51-2)
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	Complemento	25.7±11.8 (8-53.9)	26.5±13.4 (7-53.1)	30.6±14.3 (10-63)
	Inmunocomplejos	34.8±38.6 (6.2-187)	32.4±27.2 (8.5-131)	36.7±24.3 (9.3-110)
	IF negativo	25.3±29.2 (7-100)	24.6±27.6 (6-95.7)	26.6±25.1 (6-89.3)
Urea (mg/dL)	Complemento	51.6±38 (17-190)	55.7±39.9 (15-186)	62±43.5 (21.4-215)
	Inmunocomplejos	62.3±81.7 (18-401)	58.6±70.4 (20-356)	67.4±74.1 (25.4-380)
	IF negativo	46.6±63.5 (17-215)	47.7±59.2 (19.3-205)	42.8±37.7 (21-142)
Hematuria (No. de pacientes positivos)	Complemento	25 (43.1%)	22 (37.93%)	22 (37.93%)
	Inmunocomplejos	19 (32.76%)	18 (31.03%)	17 (29.31%)
	IF negativo	8 (13.79%)	7 (12.07%)	7 (12.07%)
Proteinuria (No. de pacientes positivos)	Complemento	5 (8.62%)	7 (12.07%)	6 (10.34%)
	Inmunocomplejos	9 (15.52%)	9 (15.52%)	10 (17.24%)
	IF negativo	3 (5.17%)	3 (5.17%)	3 (5.17%)
Leucocituria	Complemento	5 (8.62%)	6 (10.34%)	8 (13.79%)
(No. de pacientes)	Inmunocomplejos	4 (6.9%)	3 (5.17%)	5 (8.62%)
>5 x campo	IF negativo	0 (0%)	1 (1.72%)	3 (5.17%)

GnMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; IF: Inmunofluorescencia.

* Valor p<0.05.

Fuente: Elaboración propia.

En el análisis de la función renal, la tasa basal de filtración glomerular calculada por CKD-EPI fue de 58.5 ± 29 mL/min/m². Al comparar los hallazgos por IF y el valor de la proteinuria 24 horas, se evidenció un promedio más elevado en los pacientes con GnMP mediado por complemento, mientras que los pacientes con GnMP mediado por inmunocomplejos presentaron una tendencia al descenso en los controles a los 6 y 12 meses ($p > 0.05$) (Figura 2).

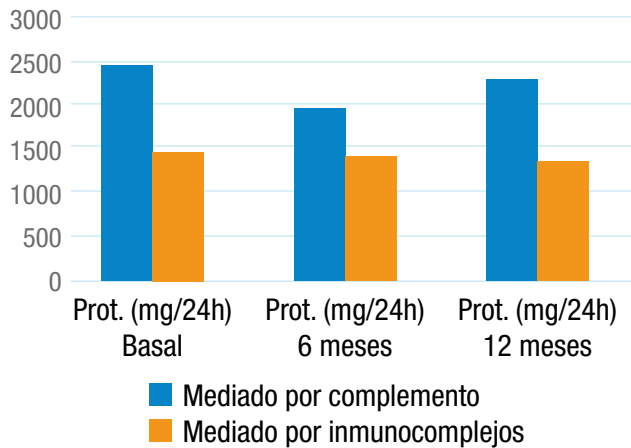


Figura 2. Representación gráfica de la proteinuria en 24 horas a los 6 y 12 meses.

Fuente: Elaboración propia.

Respuesta al tratamiento

En relación a la respuesta al tratamiento, 15 (25.8%) pacientes lograron remisión (22.4% parcial y 3.4% completa) y 43 (74.1%) no lograron entrar en remisión. A los 12 meses, solo 5 (8.6%) sujetos alcanzaron respuesta (parcial o completa), mientras que el semestre anterior lo lograron 13 (22.4%). Al comparar la respuesta al tratamiento con los hallazgos de la IF, se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa a los 6 y 12 meses de tratamiento en los grupos de GnMP mediado por inmunocomplejos versus GnMP mediado por complemento (Tabla 2).

Tabla 2. Respuesta al tratamiento según hallazgos de la inmunofluorescencia.

GnMP *	Tipo de paciente	Respuesta a los 6 meses	Respuesta a los 12 meses
Mediado por complemento	Respondedor	4 (16.67%)	2 (8.33%)
	No Respondedor	20 (83.33%)	22 (91.67%)
	Total	24 (100.00%)	24 (100.00%)
Mediado por inmunocomplejos	Respondedor	7 (28.00%)	2 (8.00%)
	No Respondedor	18 (72.00%)	23 (92.00%)
	Total	25 (100.00%)	25 (100.00%)

GnMP: glomerulonefritis membranoproliferativa.

* Significancia estadística de diferencia entre dos proporciones independientes $p > 0.05$.

Fuente: Elaboración propia.

Hallazgos histológicos e inmunológicos

El promedio del número de glomérulos por biopsia renal y microscopía de bajo poder (lpf) fue de 14 ± 2 ; 23 (40%) pacientes evidenciaron engrosamiento de la membrana basal glomerular por microscopía de alto poder (hpf) y 20 (35%) presentaron hiper celularidad mesangial y dobles contornos. La proliferación extracapilar estuvo presente en 14 (25%) pacientes.

El estudio de la inmunología evidenció que 9 (16%) pacientes carecen de depósitos de complemento C₃ - C₄ e inmunoglobulinas IgM e IgG, 24 (41%) presentaron depósitos únicamente de complemento C₃ y 25 (43%) depositaron tanto inmunoglobulinas como complemento C₃. Se analizaron anticuerpos antinucleares y anti DNA resultando positivos en el 20% y 22% de la población, respectivamente, y con un nivel de dilución mayor de 1:160, por lo que se consideró positivo.

Discusión

En este estudio de cohorte retrospectivo se analizaron diversas variables sociodemográficas, clínicas, inmunológicas e histopatológicas que pueden influir en la respuesta terapéutica de los pacientes con GnMP a los 6 y 12 meses de farmacoterapia.

La ERC se manifestó concomitante en 28 (48%) de los pacientes con síndrome nefrótico, cifras que concuerdan con lo reportado en otras series (11). La sobrevida de la función renal de los pacientes con GnMP es pobre. Aroca *et al.* (16) reportan que el 40-50% de los pacientes que no reciben tratamiento inmunosupresor progresarán a ERC en 4 años y el 90% en 10 años. Por su parte, Sethi *et al.* (17) afirman que el 40% de los pacientes con diagnóstico de GnMP progresan a ERC-5 a los 10 años, mientras que Jones *et al.* (11) evidencian que hasta 60% de los pacientes cursaron con ERC-5 en el mismo tiempo de evolución, cifra muy similar a la del presente estudio, donde se encontró que el 63% de los pacientes desarrollaron ERC; sin embargo, llama la atención que fue en un periodo de evolución mucho menor.

Jones *et al.* (11) evidenciaron que la farmacoterapia inmunosupresora permitió una reducción significativa de la proteinuria en 24 horas desde una media basal de 5.009-1.977 mg/dl a los 6 meses ($p=0.003$) y de 1.966 mg/dl a los 12 meses ($p=0.003$), tendencia que se mantuvo favorable hasta un tiempo posterior a los 18 meses. En la presente investigación también se evidenció tendencia a la reducción de la proteinuria tanto en hombres como mujeres a los 6 y 12 meses, aunque a los 6 meses en las mujeres no fue estadísticamente significativo ($p=0.97$). Otras series no evidenciaron beneficio con inmunosupresores en la reducción de la proteinuria en aquellos pacientes con valores > 2.000 mg/dl en 24 horas (18).

El análisis inmunológico evidenció que, del total de la muestra, solo en 24 (41%) pacientes con GnMP se detectó C₃ como único complemento y en 25 (43%) se encontraron depósitos tanto de C₃ como de Ig; estas cifras difirieron de los datos presentados por Intiaz *et al.* (12), quienes encontraron que de 54 pacientes, 17 (31%) manifestaron glomerulopatía C₃ y 37 (68%) presentaron depósito C₃-Igs (12). En el presente estudio, 9 (16%) pacientes carecían de depósitos de complemento C₃-C₄ e inmunoglobulinas, lo que sugiere que la fisiopatología que se relaciona a la presencia de GnMP en estos casos es la microangiopatía trombótica (2).

Los autoanticuerpos encontrados en varias enfermedades autoinmunes causantes del patrón membranoproliferativo, como el lupus eritematoso sistémico, han permitido correlacionar la cantidad de células plasmáticas en bazo y médula ósea con los títulos de ANA y Anti-dsADN de doble cadena en el estudio de pacientes con glomerulonefritis, las cuales están implicadas en la severidad del deterioro de la función renal (19).

En el presente estudio, a los pacientes con diagnóstico de GnMP no se les realizaron cultivos en sangre, reacción en cadena de polimerasa ni serología para infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

Diversos autores plantean que cuando el estudio inmunohistoquímico de una biopsia renal revela depósitos de inmuglobulinas se indica la evaluación de infecciones, enfermedades autoinmunes y gammopatías monoclonales para determinar la posible causa subyacente de la GnMP (2,9).

En la actualidad, el eculizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación de C_5 , representa una terapia innovadora que beneficia en gran medida a los pacientes con diagnóstico de GnMP, en especial aquellos cuya fisiopatología está relacionada con disregulación del sistema de complemento (glomerulopatía C_3), pues reduce significativamente los niveles de creatinina sérica y de proteinuria en 24 horas (20,21). Su uso se encuentra limitado por el alto costo y la escasez de estudios que permitan evaluar sus efectos adversos a largo plazo (22).

Conclusiones

En la población estudiada, la GnMP es una causa importante de ERC. La respuesta al tratamiento inmunosupresor no demostró beneficios estadísticamente significativos, independiente del tipo de GnMP estudiado, ni en remisión parcial ni completa de la función renal a los 6 y 12 meses de tratamiento.

Debido a que esta patología afectó en su mayoría a población joven, se recomienda continuar el estudio a 5 años de seguimiento y utilizar otras alternativas de tratamiento tales como anticuerpos monoclonales en los pacientes cuya fisiopatología está relacionada a la disregulación del sistema de complemento (glomerulopatía C_3).

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Al Centro de Investigaciones de la Clínica de la Costa, a la Universidad Simón Bolívar y a NefroCaribe Ltda.

Referencias

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1119-31. <http://doi.org/b655>.
2. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(1):14-22. <http://doi.org/cmecz>.
3. Smith KD, Alpers CE. Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(4):396-403. <http://doi.org/fm59gr>.
4. Rabasco-Ruiz C, Huerta-Arroyo A, Caro-Espada J, Gutiérrez-Martínez E, Praga-Terente M. C_3 glomerulopathies. A new perspective on glomerular diseases. *Nefrología*. 2013;33(2):164-70. <http://doi.org/f25n9z>.
5. Moreno-Segura CM. Análisis de Situación de Salud. Colombia, 2014. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
6. Masai R, Wakui H, Komatsuda A, Togashi M, Maki N, Ohtani H, et al. Characteristics of proliferative glomerulo-nephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. *Clin Nephrol*. 2009;72(1):46-54.
7. Fervenza FC, Sethi S, Glasscock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4288-94. <http://doi.org/f4htv4>.
8. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med*. 1999;106(3):347-54. <http://doi.org/fvmz6d>.
9. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremovic D, Herrmann SS, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):770-82. <http://doi.org/b2tk65>.
10. Bruchfeld A, Lindahl K, Ståhle L, Söderberg M, Schvarcz R. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1573-80.
11. Jones G, Juszcak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3160-4. <http://doi.org/bf3xdf>.
12. Imtiaz S, Dhrolia MF, Nasir K, Salman B, Ahmad A. Type of immune and complement deposits and response of immunosuppressive treatment on Membranoproliferative Glomerulonephritis -- a single centre experience. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(9):995-1000.
13. Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney disease: improving global outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(11):650-7. <http://doi.org/cfq2f>.
14. Nefrored.org. Registro de Nefropatía de Colombia NEFRORED. Barranquilla; 2005 [updated 2016 Dec 16; cited 2017 Jan 31]. Available from: <https://goo.gl/A3ADc4>.
15. The R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing [software]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2016.
16. Aroca G, Cadena A, Vásquez C. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. *Salud Uninorte*. 2004;19:51-5.
17. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int*. 2012;81(5):434-41. <http://doi.org/cd7w23>.
18. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM, et al. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1985;27(2):436-41.
19. Espeli M, Bökers S, Giannico G, Dickinson HA, Bardsley V, Fogo AB, et al. Local renal autoantibody production in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):296-305. <http://doi.org/crx76g>.
20. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1163-5. <http://doi.org/cmdr>.
21. Ozkaya O, Nalcacioglu H, Tekcan D, Genc G, Meydan BC, Ozdemir BH, et al. Eculizumab therapy in a patient with dense-deposit disease associated with partial lipodystrophy. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1283-7. <http://doi.org/f54pbf>.
22. Bombardieri AS. Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):270-6. <http://doi.org/f64trj>.

Fig. 1.

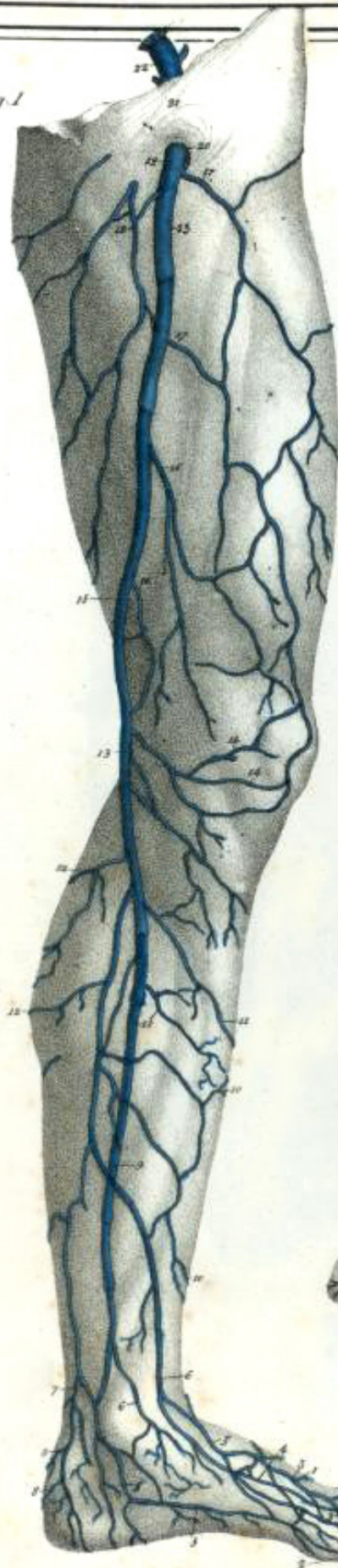


Fig. 2.

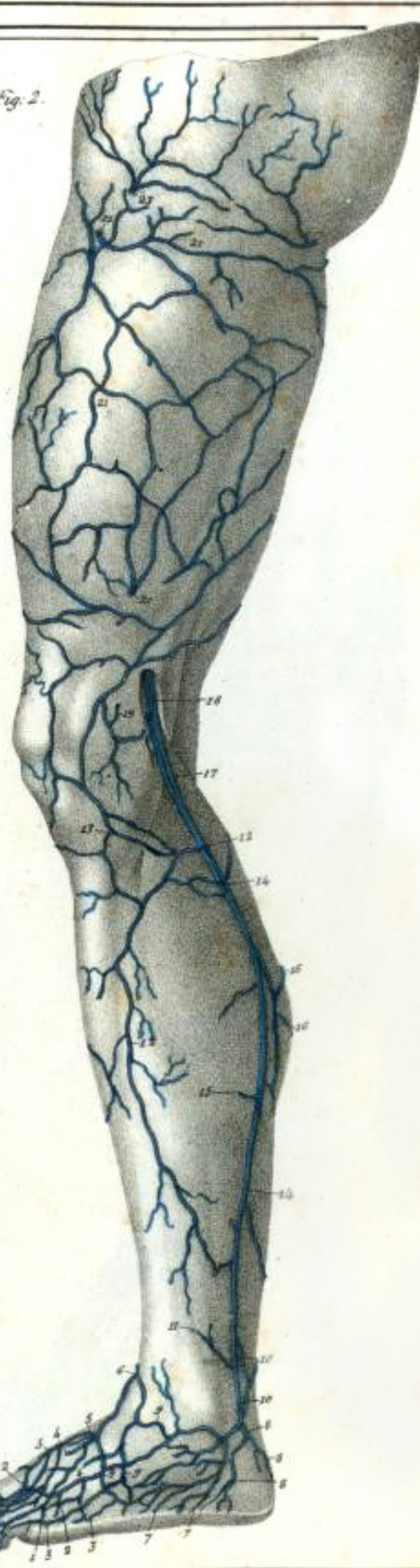


Fig. 3.



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62616>

Formación e identidad profesional: egresados de medicina

Training and professional identity in medical graduates

Recibido: 12/02/2017. Aceptado: 29/06/2017.

Margarita María Gómez-Gómez¹ • Amantina Osorio-Ramírez² • Diana Patricia Díaz-Hernández³¹ Universidad de Antioquia - Sede Medellín - Facultad de Medicina - Departamento de Educación Médica - Medellín - Colombia.² Universidad de Antioquia - Sede Medellín - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Preventiva - Medellín - Colombia.³ Universidad de Antioquia - Sede Medellín - Facultad de Medicina - Departamento de Fisiología y Bioquímica - Medellín - Colombia.

Correspondencia: Margarita María Gómez-Gómez. Departamento de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D No. 62-29, oficina 313. Teléfono: +57 4 2196078, ext.: 6078. Medellín. Colombia. Correo electrónico: margaritam.gomez@udea.edu.co.

| Resumen |

Introducción. La identidad profesional se relaciona con el conjunto de atributos que otorgan al individuo un reconocimiento social, lo distinguen de otros profesionales y le permiten desempeñarse en un contexto laboral determinado y reconocerse parte de un gremio.

Objetivo. Reconocer la identidad profesional de los médicos egresados de la Universidad de Antioquia.

Materiales y métodos. Estudio cualitativo con enfoque desde el interaccionismo simbólico. Se entrevistaron 23 médicos egresados de la Universidad de Antioquia y el análisis de los datos se orientó bajo los lineamientos de la teoría fundamentada.

Resultados. La construcción de la identidad profesional es un proceso que se configura a partir de la elección de la profesión, las experiencias durante el proceso formativo y el reconocimiento de los egresados hacia la institución que los formó.

Conclusión. La identidad se construye con los otros en los diferentes entornos de interacción y por la posibilidad que tienen las personas de pensarse a sí mismas. Los médicos egresados de la Universidad de Antioquia reconocen que la diversidad socioeconómica y cultural que allí prima contribuye a desarrollar su capacidad de escucha, a respetar la libre expresión, a situarse en una relación horizontal con los otros, a sentirse como “guerreros” y a adquirir las capacidades para enfrentar su quehacer médico.

Palabras clave: Educación de pregrado en medicina; Formación profesional; Estudiantes (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Professional identity refers to the attributes that grant an individual with social recognition, distinguishing them from other professionals and allowing them to perform in a specific work context and become part of a group of professionals.

Objective: To recognize the professional identity of physicians graduated from the Universidad de Antioquia.

Materials and methods: Qualitative study with a focus on symbolic interactionism. 23 physicians graduated from the Universidad de Antioquia were interviewed and the data were analyzed based on grounded theory guidelines.

Results: Professional identity is a process that begins with the selection of a professional career, and includes the experiences gained during the training process and the recognition by the graduates of the institution that trained them.

Conclusion: Professional identity is built by interacting with other people in different environments and considering the possibility of thinking about ourselves. Medical graduates of the Universidad de Antioquia acknowledge that the socio-economic and cultural diversity that prevails in the institution contributes to developing their capacity to listen, respect free speech, be in a horizontal relationship with others, feel like “warriors” and acquire the capacities to practice medicine.

Keywords: Education, Medical, Undergraduate; Education Medical; Students (MeSH).

Gómez-Gómez MM, Osorio-Ramírez A, Díaz-Hernández DP. Formación e identidad profesional: egresados de medicina. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):307-12. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62616>.

Gómez-Gómez MM, Osorio-Ramírez A, Díaz-Hernández DP. [Training and professional identity in medical graduates]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):307-12. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62616>.

Introducción

La identidad se define en el conjunto de las relaciones que el individuo mantiene con los demás objetos sociales: personas, grupos, instituciones, corporaciones profesionales, etc.; además, es el producto de un vivir en comunidad y permite encontrar las diferencias en la similitud. Para Giddens (1), la identidad del yo se crea y reordena en el transcurrir de la vida y de acuerdo con las experiencias que ofrecen las instituciones modernas. Por su parte, Berger & Luckmann (2) señalan que en la formación, mantenimiento o modificación de la identidad están comprometidas las relaciones y estructuras sociales, las cuales son las que ofrecen valores y normas ampliamente aceptadas para la actuación en la vida social.

El estudio de la identidad profesional ha interesado durante años a un gran número de investigadores de diversas latitudes. Para Santibáñez (3), este término es polisémico, pues implica diferentes concepciones filosóficas, antropológicas y pedagógicas. Maya-Maya (4) plantea que la valoración de la profesión y los sentimientos que esta le generan al profesional influyen en su modo de pensar y actuar y en cómo desarrolla sus relaciones con el entorno. Ruvalcaba-Coyaso *et al.* (5) relacionan el interés creciente de las ciencias de la salud en el desarrollo de la identidad profesional con la interdisciplinariedad que reviste la actividad en ambientes hospitalarios. Solari-Maccabelli & Rasskin-Gutman (6) expresan que la narración autobiográfica, como modo particular de organizar la propia experiencia para otro, es un recurso fundamental para negociar significados sobre sí mismo, lo que está en la base de la configuración de la propia identidad profesional. Según Pérez-Rodríguez & Rodríguez-Becerra (7), el sujeto piensa, siente y actúa como un profesional concreto, conformado desde su identidad nacional en un contexto sociopolítico determinado, pero a través de su historia personal. Gutiérrez-Chinas (8) señala como características constitutivas de la identidad profesional el nombre y perfil de la profesión y el hecho de que los estudiantes asistan a los mismos cursos y compartan niveles de conocimientos, habilidades y aptitudes.

Este artículo tiene como objetivo exponer las implicaciones del proceso formativo sobre la identidad profesional de los egresados del programa de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Materiales y métodos

El presente fue un estudio cualitativo que se realizó bajo el enfoque del interaccionismo simbólico, al que Taylor & Bogdan (9) le reconocen tres premisas básicas: los humanos actúan hacia los otros basándose en los significados que para ellos tienen esos otros, el significado se crea en la interacción entre las personas y el significado se modifica a través de un proceso de interpretación.

Los relatos de los 23 médicos participantes de este estudio (11 mujeres y 12 hombres egresados en 2013-2 y 2014-1) se recogieron mediante entrevistas semiestructuradas que duraron entre 45 y 90 minutos y fueron grabadas y transcritas en su totalidad. Los participantes debían llevar un año de egresados y se contactaron telefónicamente y mediante correos electrónicos.

Los entrevistados leyeron y firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia por medio del acta 006 del 18 de abril de 2013. En los relatos de los participantes se recogió su propia memoria y su discurrir sobre ella para señalar sus particularidades e intereses. El análisis de los datos se hizo bajo los lineamientos de la teoría fundada constructivista (10), que busca analizar las acciones de las personas en un campo específico y los significados que estas le atribuyen al asunto estudiado para construir una explicación de la realidad.

El análisis inductivo, propio de la investigación cualitativa, se inició con la codificación abierta de los datos y, tras su comparación constante, clasificación y agrupación (axial y selectiva) —como lo sugieren Strauss & Corbin (11)—, se definieron tres categorías: elección de la medicina como profesión, formación académica y desarrollo del Yo profesional y reconocimiento por los egresados de la institución formadora.

Resultados

Al considerar la identidad profesional del médico de la Universidad de Antioquia, se reconocen las motivaciones para la elección de la profesión; el contexto y las circunstancias en que vivieron su proceso formativo, y los sentimientos que este proceso generó en su modo de pensar con respecto a la institución formadora.

Elección de la medicina como profesión

La elección de la carrera profesional es, según Gewerc (12), una cuestión personal; sin embargo, esta decisión está ligada a los contextos sociales de quienes aspiran a una formación determinada, a las condiciones económicas del país, al prestigio de la profesión en el momento del ingreso y a la impronta que cada generación impone a la profesión.

Los participantes de este estudio señalaron diversas razones para elegir esta profesión: el deseo de ser médicos; el gusto por ayudar a la gente; el deseo de conocer y comprender la vida y el funcionamiento del cuerpo; la influencia familiar, y el reconocimiento social del quehacer médico.

“[...] me dije: ¿cuál es la mejor manera de ayudar a alguien? Y la primera cosa que se me vino a la cabeza fue medicina” (Entrevista 17, hombre, 24 años).

“[...] me llamaba la atención este campo de conocimiento, lo que tenía que ver con las ciencias biológicas, y un poco las ciencias humanas, y pensé que para esto podía servirme la medicina” (Entrevista 16, mujer, 23 años).

Los entrevistados reconocieron que en su decisión de estudiar medicina influyó la actuación que observaban en los médicos, su reconocimiento social, su capacidad para resolver los problemas de salud de las personas y la exaltación de valores como la solidaridad y el servicio.

Formación académica y desarrollo del Yo profesional

La formación académica emergió en este estudio como una condición de la identidad profesional; además, esta proporciona habilidades y conocimientos disciplinares y contribuye a cambiar actitudes, valores, creencias y la autoimagen de las personas, todo definido en las políticas institucionales de formación. Como señala Moratalla (13), la universidad tiene la posibilidad de organizar sus responsabilidades como “espacio de identificación” en la construcción de la identidad personal y profesional.

Aunque se reconocen privilegiados por su condición de egresados de la Universidad de Antioquia, dado el prestigio y las ventajas económicas, los entrevistados señalaron como dificultades el estrés, el cansancio y la angustia derivados del rigor de la formación médica.

“Siete años de pregrado muy trabajados, muy arduos; uno se va dando cuenta de que ser médico es difícil, requiere de mucha dedicación, requiere de mucha vocación” (Entrevista 8, hombre, 24 años).

El estudio de la medicina, por su rigor, acarrea cambios personales, culturales y en las rutinas y hábitos, razones por las que algunos experimentan el deseo de desertar, pero lo superan al sentirse responsables de su proyecto de vida.

“[...] el primer semestre me lo tiré todo completo, pero ya después sí me puse juicioso, ya vi cómo era, cogí ritmo, una rutina, y ya empecé normal, me tocó tener algo más de responsabilidad, de madurez” (Entrevista 20, hombre, 24 años).

Los entrevistados manifestaron que configuran y modifican su Yo profesional en términos de la satisfacción con la calidad académica y humana de los docentes, del acompañamiento que estos últimos les brindan —especialmente en las clínicas— y de la valoración de su forma de trabajar, enseñar y acercarse a los pacientes.

“Buena calidad humana, son personas (profesores) que sienten, que les importa la gente. Lo que más le sirve a uno es eso [...] uno se encuentra con profesores muy buenos que lo hacen encantar de todo” (Entrevista 1, mujer, 23 años).

Los participantes reconocen que la Universidad de Antioquia tiene muy buenos sitios de práctica, como el Hospital Universitario San Vicente Fundación, donde resaltan la diversidad de pacientes, patologías y casos que pueden enfrentar.

“Desde once que ya está haciendo rotaciones dos, tres meses en instituciones, ya uno sabe qué es ser médico, porque usted está en consultorio con los cirujanos, y está en consultorio con los dermatólogos, y está en consultorio de gineco, y está rotando por los distintos servicios” (Entrevista 23, hombre, 37 años).

“[...] cuando uno termina las básicas y empieza la parte asistencial, la parte práctica, es complicadito, porque ya es chocarse uno con un poquito de realidad; todo no es como en los libros, ya uno lleva tantos años viendo los libros y se va a enfrentar al paciente y uno es, bueno, no es como lo dicen los libros, ¿cierto?” (Entrevista 15, hombre, 25 años).

Refiriéndose al internado, los entrevistados lo consideran fundamental para su ejercicio profesional, pues es un espacio que les permite afrontar miedos, dudas e incertidumbres acerca de sus capacidades para atender pacientes. Además del internado, la búsqueda de información en bases de datos y la interacción con sus pares, profesores y especialistas son factores que les aportan seguridad para su ejercicio profesional.

“[...] ese año del internado fue el que hizo que sea el médico que hoy soy; sí, obviamente por las experiencias que uno vive [...] Creo que todas esas experiencias fueron las que me ayudaron. El internado te posibilita botar el miedo, enfrentarse uno solo al paciente y a las situaciones médicas” (Entrevista 8, hombre, 24 años).

Así pues, esta práctica les ofrece a los estudiantes un escenario rico en interacciones sociales que, según Ritzer (14), es en donde las personas aprenden los significados y los símbolos que les permiten estimular su capacidad de pensar y ejecutar acciones, además de su capacidad de modificarlas según la interpretación de las situaciones vividas.

De forma paralela a las actividades académicas propias del programa de medicina, el currículo incluye cursos flexibles orientados a la formación integral de los futuros médicos que materializan el principio de que los estudiantes “no solo vienen a formarse en un

campo específico del conocimiento sino también a formarse como personas íntegras” (15, p8).

“Esas cosas extras de la formación médica como tal lo hacen a uno tomar ciertas decisiones, ciertos caminos; eso lo fortalece a uno mucho, ser capaz de reflexionar frente a lo que uno hace” (Entrevista 11, hombre, 26 años).

Otro aspecto que aporta a la formación de identidad se refiere a las relaciones con los compañeros, ya que su acompañamiento para el estudio y los tiempos de ocio los llevan a vivir una hermandad.

“Tengo amigos que conocí en la universidad que ya casi son como mis hermanos, hacen parte de mi vida, sin ellos, no sé, sería muy diferente la vida” (Entrevista 9, mujer, 31 años).

Hacer el mismo trabajo crea intereses intelectuales, sociales y económicos comunes, pues, como lo refiere Freidson, los implicados en una actividad profesional

“[...] adquieren un compromiso con su *corpus* de conocimiento y habilidades; y el desarrollo de ese *corpus* requiere de un grupo de personas con ideas afines que lo aprendan y lo practiquen, ‘se identifiquen con él’, lo distingan de otras disciplinas, y se reconozcan entre sí como colegas por la formación común y por su experiencia con un conjunto similar de técnicas, conceptos y problemas” (16, p71).

Las oportunidades de intercambios con otras universidades o institutos, incluso de ámbitos internacionales, es otro de los aspectos valorados por los egresados.

“Hice mi rotación en Brasil, me fui porque decía ‘eso te va a cambiar’, por el impacto que me va a generar, hablar en otro idioma, ver pacientes que te hablen en otro idioma, eso ya en una forma, te cambia” (Entrevista 4, hombre, 25 años).

La participación en actividades de investigación, por su parte, es para algunos egresados una de las falencias del currículo en la facultad, pues reconocen que es difícil acceder a los grupos de investigación existentes, así que pocos logran incursionar en este campo.

“[...] yo pertenecí al grupo de enfermedades infecciosas en la SIU. Me tocó averiguar con el profe y decirle que estaba interesado, él me dijo ‘sí, venga tales días y váyase metiendo’, pero no fue fácil, ni los profesores ni los líderes que están investigando lo promocionan, o que inviten a los estudiantes [...]” (Entrevista 5, mujer, 24 años).

Al comparar la Universidad de Antioquia con otras instituciones de educación superior, especialmente privadas, algunos egresados señalan como desventaja su laxitud frente a las notas.

“[...] la permisividad de las notas y del poco control que se ejerce sobre el estudiante [...] es muy difícil hacer ese control como tan riguroso” (Entrevista 7, mujer, 24 años).

Los participantes en esta investigación estiman que el médico general ya no goza del prestigio de otrora debido a la progresiva especialización e hiperespecialización de la medicina, por lo que la mayoría aspira a especializarse según sus intereses, habilidades o experiencias.

“Ser médico general en este momento es muy difícil. Saber todo lo que hay que saber para todos los grupos de edad en todos los momentos de la vida, pues es muy complejo, es una cosa muy amplia porque es tanto el conocimiento y cambia tan rápidamente que es como difícil mantenerse al día” (Entrevista 2, hombre, 34 años).

En lo relacionado con la implementación de innovaciones tecnológicas, algunos participantes señalan que ello ha supuesto una mejora sustancial en la asistencia médica, pero que, así mismo, puede conllevar a que se deje de ver al paciente como un todo, un sujeto con relaciones sociales y factores externos que pueden determinar sus condiciones de salud.

Otro asunto que impacta de manera directa la autopercepción del médico y su identidad profesional está relacionado con el esquema de atención en salud en Colombia, el cual ha reconfigurado la oferta y la demanda de estos servicios.

“El médico ha estado como entrando en un momento de crisis, quizá llevados por un marco legal o un marco de salud que estamos viviendo actualmente en el país, donde nosotros nos estamos dejando manejar como fichas por un Estado, por una EPS por una IPS, o sea, estamos como perdiendo una identidad como médicos” (Entrevista 11, hombre, 26 años).

Los egresados reconocen que el currículo ofrece las condiciones para una formación integral, la cual se pone a prueba al enfrentarse a la práctica médica, pues se encuentran con cambios sociales, culturales, organizativos, tecnológicos y políticos que suponen nuevos retos, pero también nuevas oportunidades para la profesión y su futuro.

Reconocimiento de los egresados a la institución formadora

Del análisis de las entrevistas emerge un sentido de pertenencia con la Universidad de Antioquia que se inicia desde su admisión al programa, pues se sienten estudiando en “una de las mejores facultades de medicina del país”. Esta es una huella dejada por la larga historia del programa, por la preparación académica y competencia del cuerpo docente, por las relaciones interinstitucionales para las prácticas y campos de trabajo y por su carácter público.

“[...] cargar con el peso de la universidad, ya desde que uno entra a estudiar te dicen: ‘estás en la mejor universidad del país’, o sea, eres el mejor médico de toda Colombia, ya eso te hace tener un peso [...] Cuando vas a un pueblo y te preguntan: ‘¿de qué universidad eres médico?’, y tú dices: ‘de la de Antioquia’, todo el mundo te mira con ojos diferentes y, así hagas lo mínimo por esa persona, la persona sale como mejor de la consulta” (Entrevista 4, hombre, 25 años).

Los egresados resaltan el compromiso de la Universidad de Antioquia con la población vulnerable y el hecho de que educa para actuar con responsabilidad frente a lo público. Además, reconocen el espíritu crítico, el estímulo a preguntarse por el porqué de las condiciones de salud de la población, el interés por comprender los conflictos sociales y participar en su discusión y el que estos espacios aportan al ejercicio profesional sin ir en detrimento de los asuntos académicos.

“Cuando yo estuve haciendo la carrera se presentaron varios conflictos [...] pero como uno siempre va como, bueno, listo, vamos a apoyar esto, en cuanto a que si hay que hacer ciertas reformas en la educación” (Entrevista 11, hombre, 26 años).

Los entrevistados admiten que vivir las diversidades culturales de la universidad pública enriqueció su quehacer profesional, pues les permitió evidenciar otros universos y formas de afrontarlos.

“[...] yo estudié en un colegio privado, siempre he vivido en estrato 5 y 6, nunca he tenido dificultades, a mí siempre me lo dieron todo. Pero cuando uno llega a una universidad pública y estudia una carrera que tiene, como se dice, un campo social tan grande y se mezcla con personas de estratos 1, 2, 3, o de otras partes del país que han venido aquí con mucha dificultad, a uno se le abre el panorama y se da cuenta que hay otros mundos y cosas más importantes donde uno puede aportar” (Entrevista 7, mujer, 24 años).

Por su parte, la rotación por distintas instituciones y municipios fue muy importante para identificarse como médicos que saben favorecer una relación horizontal con el paciente, saben elegir lo mejor para este desde lo técnico-científico y saben brindarle trato amable y respetuoso, aun bajo situaciones precarias o difíciles; esta última situación los hace concebirse como ‘guerreros’.

“Yo creo que lo que distingue al médico de la de Antioquia es que es un médico capaz de adaptarse, un médico es como un guerrero que, si le ponen todos los instrumentos, los usa todos y los emplea todos, pero si tiene dificultades también sabe sortear esas dificultades [...]. En la parte del trato con las personas sabe explicar, sabe expresarse y sabe hacerse entender” (Entrevista 13, hombre, 31 años).

Los profesionales egresados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia se reconocen con una impronta propia de dicho ámbito de estudio, la cual valoran para su quehacer profesional y redunda en beneficio de las instituciones, comunidades y pacientes con los que se relacionan.

Discusión

Si se reconoce la memoria colectiva o social como el conjunto de recuerdos afines a un grupo, la narrativa expresada en las entrevistas sobre identidad profesional posibilitó, desde la capacidad de discurrir de los participantes sobre su propia memoria, la identificación acerca de lo que saben y permitió señalar sus particularidades, intereses, profundidades y falencias. Ricoeur (17) señala que la narrativa es el modo privilegiado para dar cuenta de la identidad de un sujeto, la cual, para Dubar, es “el resultado a la vez estable y provisorio, individual y colectivo, subjetivo y objetivo, biográfico y estructural, de diversos procesos de socialización que conjuntamente construyen los individuos y definen las instituciones” (18, p111).

Según Giddens (1), la identidad profesional también se define en la construcción de un saber y saber-hacer y de la interiorización de esos saberes en un “saber ser”. Indagar sobre la identidad profesional de los egresados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia implica explorar sus experiencias, vivencias y conocimientos adquiridos, así como los significados que ellos les asignan.

Al analizar las motivaciones expresadas por los egresados para decidir estudiar medicina, se manifiesta una introyección no lineal de lo social en lo individual, la cual está sujeta a complejidades y particularidades relacionadas con factores objetivos y subjetivos.

Al respecto, Berger & Luckman señalaron que los sujetos “seleccionan aspectos del mundo según la situación que ocupan dentro de la estructura social y también en virtud de sus idiosincrasias individuales, biográficamente arraigadas” (2, p166).

Perales *et al.* (19) señalan que, además de considerar el rendimiento académico del postulante a ejercer la medicina —el cual implica una prolongada formación y adquisición de conocimientos científicos y habilidades profesionales—, se debe evaluar la calidad de su vocación y sus cualidades personales debido a las responsabilidades inherentes a dicha profesión.

Respecto a la identidad profesional, Anderson-Nathe (20) afirma que la elección de la profesión es un asunto que se da en función de lo que el sujeto conoce y de las habilidades y exigencias puestas en juego, pero que también inciden los elementos propios de la formación profesional: una teoría que subyace e integra, la aplicación científica de la teoría y el desarrollo de habilidades y conocimientos disciplinares.

De otra parte, las relaciones que establecen los médicos durante su formación conforman el entramado social en que se promueve la adopción de hábitos, actitudes, valores y rasgos característicos propios de esta profesión.

En la relación estudiante-profesor, los docentes ejercen como modelo, ya sea con un carácter positivo o negativo, pues de él obtienen una respuesta a la atención a sus necesidades, al trato humano, a su forma de relacionarse con los pacientes o a su actuación ética. Las relaciones de apoyo entre compañeros, a partir de sólidos hábitos de estudio y de aprendizaje colaborativo, son para los entrevistados factores potenciadores del rendimiento académico y profesional. A su vez, estas relaciones trascienden el ámbito formativo, donde sirven de apoyo emocional y perduran en el tiempo. Algunos anotan también la importancia del soporte familiar o de pareja y económico.

Otros factores reconocidos en el presente estudio que influyen en la formación de la identidad del médico han sido señalados también por Wong & Trollope-Kumar (21); entre estos factores se encuentran el currículo del programa (el declarado y el oculto), la interacción con los pacientes y las expectativas sociales. Respecto a la investigación sobre el currículo oculto, en lo referido a las relaciones docentes-estudiantes en ambientes clínicos y en otros escenarios, se encontró un aporte a la percepción de los estudiantes y egresados acerca del proceso formativo, del equilibrio entre técnica y cuidado de los pacientes y la percepción de sí mismos a lo largo de su trayectoria académica (22), lo que coincide con los hallazgos del presente estudio.

El asunto de la diversidad también emergió en este estudio, donde se reconoce cómo los estudiantes de las diferentes regiones de Colombia traen consigo sus bagajes socioeconómicos y simbólicos, los cuales comparten con sus pares en los espacios de práctica, en la interacción con pacientes de contextos sociales diversos, en la participación en cursos flexibles y espacios culturales y en la relación con los profesores (siendo ellos mismos fuente de diversidad). Tales interacciones les sirven de modelo a los estudiantes al momento de iniciar su práctica médica. Dichos aspectos también fueron identificados en investigaciones anteriores hechas en esta facultad de medicina (23-25) y expresados en el trabajo *Educación y Diversidad Cultural: Lecciones desde la práctica innovadora en América Latina* (26).

Es importante señalar que si bien “realizar el mismo trabajo crea intereses intelectuales, sociales y económicos comunes” (16), esto no implica que los egresados salgan con una supuesta identidad “homogénea”. Por el contrario, las investigaciones enfatizan la construcción de identidades profesionales múltiples con base en los campos de especialidad y en la interdisciplinariedad de los posgrados.

En lo referente al cambio de imagen de la profesión médica, los egresados, una vez enfrentados al mercado laboral, comienzan a identificar la forma organizacional del sistema de salud reconociendo sus ventajas y sus carencias. Se detecta una percepción más madura acerca de su profesión, pues han tenido la oportunidad de conocer de forma directa la praxis en contextos específicos, así como los aspectos positivos y negativos que su ejercicio conlleva. Los participantes

plantean cómo las exigencias en el área de la salud los llevan cada vez más a la utilización de la tecnología y a la especialización y subespecialización, esto en respuesta a la expansión de los mercados y a los avances en el conocimiento. En ese sentido, Martín-Barbero (27) reflexiona sobre la crisis de identidad que están sufriendo los profesionales en una sociedad del conocimiento, que es a la vez estructuralmente una “sociedad del mercado”, ya que de esta proviene la dinámica de fondo a la que responde el valor y el modo actual de producción y circulación del conocimiento.

En lo referente a la tecnología, los egresados la reconocen como un elemento clave en la profesión, ya que su utilización ha supuesto una mejora sustancial del desempeño médico que contribuye en las fases de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, también expresan que esas tecnologías no han facilitado ni mejorado la relación médico-paciente, pues la consulta médica se va convirtiendo de manera progresiva en un espacio de aplicación de tecnologías y donde es limitada la comunicación entre estos actores.

Otro aspecto señalado por los participantes en la investigación hace referencia a la autonomía en el diagnóstico terapéutico, uno de los baluartes de la profesión médica a lo largo de la historia. Del mismo modo, señalan cómo esta autonomía ha sido reducida y subordinada por aseguradoras y patronos de hospitales y clínicas, por lo que en las últimas reglamentaciones se intenta devolverles la autonomía, pero como lo expresa Calderón,

“[...] si no exigimos el cumplimiento de la ley, sino (sic) devolvemos la dignidad de la profesión mediante un ejercicio ético, responsable, humanitario con los enfermos y con la sociedad, pasará mucho tiempo antes de que los médicos podamos ganarnos de nuevo el respeto de nuestros conciudadanos y habremos sido culpables de una nueva frustración de la sociedad” (28, p53).

Conclusiones

En este estudio se constató cómo la formación del médico de la Universidad de Antioquia está en concordancia con el desarrollo integral de las potencialidades del ser humano y con la formación que configura la subjetividad y a la vez demarca “la imagen del yo, el imaginario que produce sentidos, el horizonte de deseos y aspiraciones” (29, p65).

Los egresados señalaron también la responsabilidad y el compromiso que tienen con la tarea que les asigna la institución formadora de mantener en alto su nombre, de sentirse orgullosos de dicha pertenencia y de ocupar un lugar significativo en la sociedad.

Por último, cabe mencionar que las categorías emergentes en este estudio sitúan el contexto relacional en el que se formaron los médicos egresados de la Universidad de Antioquia en un momento histórico específico.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

La presente fue una investigación financiada por el Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia.

Agradecimientos

A todos y cada uno de los médicos egresados participantes en el estudio.

Referencias

1. **Giddens A.** Modernidad e identidad del yo: el yo y la sociedad en la época contemporánea. Barcelona: Península; 1997.
2. **Berger PL, Luckmann T.** La construcción social de la Realidad. Buenos Aires: Amorrortu editores; 1999.
3. **Santibáñez E.** Identidad profesional docente. *Revista Perspectiva Educacional*. 2012;51(1):1-3.
4. **Maya-Maya MC.** Identidad profesional. *Investigación y Educación en Enfermería*. 2003 [cited 2016 Jan 12];21(1):98-104. Available from: <https://goo.gl/JX9EXq>.
5. **Ruvalcaba-Coyaso J, Uribe-Alvarado I, Gutiérrez-García R.** Identidad e identidad profesional: Acercamiento conceptual e investigación contemporánea. *Revista CES Psicología*. 2011 [cited 2016 Jan 12];4(2):82-102. Available from: <https://goo.gl/zi51BH>.
6. **Solari-Maccabelli M, Rasskin-Gutman G.** Una propuesta teórico-metodológica para el estudio de la identidad profesional en contextos educativos. *Internacional Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2014;7(1):111-9. <http://doi.org/ck86>.
7. **Pérez-Rodríguez I, Rodríguez Becerra FR.** La identidad profesional como configuración subjetiva de la personalidad de los estudiantes de la carrera de Enfermería. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*. 2010;2(19).
8. **Gutiérrez-Chinas A.** Identidad profesional de la bibliotecología en México a través de su enseñanza. *Investig. Bibl.* 2008;22(44):77-87.
9. **Taylor SJ, Bogdan R.** Introducción. Ir hacia la gente. In: Introducción a los métodos cualitativos de investigación. Barcelona: Paidós; 1987. p. 15-27.
10. **Charmaz K.** Grounded Theory: Objectivist and Constructivist Methods. In: Denzin NK, Lincoln YS, editors. *The SAGE Handbook of Qualitative Research*. Thousand Oaks: Sage Publications, Inc; 2000. p. 509-536.
11. **Strauss A, Corbin J.** Bases de la investigación cualitativa. Técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundamentada. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2002.
12. **Gewerc A.** Identidad profesional y trayectoria en la universidad. *Profesorado, Revista de Currículum y Formación de Profesorado*. 2001;5(2):15.
13. **Moratalla AD.** Ética de las profesiones y formación universitaria: tres modelos de responsabilidad profesional. In: Correa-Casanova M, Martínez-Becerra P, editors. *La riqueza ética de las profesiones*. Santiago de Chile: RIL Editores; 2010. p. 91-110.
14. **Ritzer G.** Teoría sociológica contemporánea. Universidad de México D.F.: Mc Graw-Hill; 1997.
15. **Jornadas de reflexión 2015: planes de estudio al tablero.** Medellín: Boletín Principio Activo Suplemento 2; 2015
16. **Freidson E.** El alma del profesionalismo. In: Sánchez-Martínez M, Sáez J, Svensson L, coordinators. *Sociología de las profesiones. Pasado, presente y futuro*. Murcia: Diego Marín, Librero-Editor; 2003. p. 67-91.
17. **Ricoeur P.** La memoria, la historia, el olvido. Buenos Aires: Fondo de Cultura económica; 2000.
18. **Dubar C.** La socialisation: construction des identités sociales et professionnelles. Paris: Armand Colin; 1991.
19. **Perales A, Sánchez E, Mendoza A, Huamaní C.** Vocación médica en estudiantes de medicina de una universidad peruana. *An. Fac. med.* 2014;75(1):37-42. <http://doi.org/ck9c>.
20. **Anderson-Nathe B.** Contextualizing not-knowing: terminology and the role of professional identity. *Child & Youth Services*. 2008;30(1-2):11-25. <http://doi.org/dqq534>.
21. **Wong A, Trollope-Kumar K.** Reflections: An inquiry into medical students' professional identity formation. *Med Educ*. 2014;48(5):489-501. <http://doi.org/ck9d>.
22. **Ortega J, Fasce E, Pérez C, Ibáñez P, Márquez C, Parra P.** Evaluación de componentes del currículum oculto en estudiantes de medicina. *Rev Med Chile*. 2014;142(11):1452-7. <http://doi.org/ck9f>.
23. **Villegas-Múnera EM, Higueta-Higueta Y, Martínez-Cuadros L, Henao-Nieto DE, Yepes-Delgado CE.** Percepción de los egresados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (2005-2007) sobre su formación en el pregrado. *IATREIA*. 2013;26(4):437-46.
24. **Díaz-Hernández DP.** La evaluación de la docencia como un componente fundamental en la evaluación del currículo de medicina de la universidad de Antioquia. *Revista Iberoamericana de Evaluación Educativa*. 2010;3(1):159-71.
25. **Salazar-Blanco OF, Casasbuenas-Duarte L, Idárraga-Arenas C, Vélez CM.** Valoración de las habilidades comunicativas en la entrevista clínica de estudiantes de último año de medicina de la Universidad de Antioquia, por medio de la escala CICMAR. *FEM*. 2014;17(4):239-48. <http://doi.org/ck9g>.
26. **Hirmas C.** Educación y Diversidad Cultural: Lecciones desde la práctica innovadora en América Latina. Santiago de Chile: UNESCO; 2008 [cited 2016 Feb 17]. Available from: <https://goo.gl/GLB7HQ>.
27. **Martín-Barbero J.** La crisis de las profesiones en la "sociedad del conocimiento". *Nómaditas*. 2002 [cited 2016 Mar 30];16:177-82. Available from: <https://goo.gl/t43Cj8>.
28. **Calderón J.** Autonomía médica y ley estatutaria de salud. *Educación y práctica de la Medicina*. 2015;40(1):51-3.
29. **Arias-Gómez DH.** Subjetividades contemporáneas. Dinámicas sociales y configuraciones de las nuevas generaciones. *Pedagogía y saberes*. 2012;37:63-72. <http://doi.org/ck9h>.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62601>

Prevalencia de infección del tracto urinario, uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un hospital de Cartagena, Colombia. 2016

Prevalence of urinary tract infection, uropathogens and susceptibility profile in a hospital of Cartagena-Colombia in 2016

Recibido: 11/02/2017. Aceptado: 21/07/2017.

Antistio Alviz-Amador¹ • Kevin Gamero-Tafur² • Roger Caraballo-Marimon^{1,3} • José Gamero-Tafur⁴¹ Universidad de Cartagena - Facultad de Ciencias Farmacéuticas - Programa de Química Farmacéutica - Cartagena de Indias D.T. - Colombia.² Universidad de Cartagena - Facultad de Ciencias Económicas - Programa de Economía - Cartagena de Indias D.T. - Colombia.³ Empresa Social del Estado Hospital Universitario del Caribe - Subgerencia de apoyo terapéutico - Cartagena de Indias D.T. - Colombia.⁴ Corporación Universitaria Rafael Núñez - Campus Cartagena - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - Cartagena de Indias D.T. - Colombia.

Correspondencia: Roger Caraballo-Marimon. Subgerencia de apoyo terapéutico, Empresa Social del Estado Hospital Universitario del Caribe. Calle 29 No.50-50. Teléfono: +57 5 6724340, ext.: 211. Cartagena de Indias D.T. Colombia. Correo electrónico: akvroger@yahoo.com.

| Resumen |

Introducción. Dada la alta prevalencia de la infección del tracto urinario (ITU) y la significativa resistencia de los patógenos implicados, el mundo se enfrenta a un problema creciente de salud pública.

Objetivos. Describir la prevalencia de ITU y uropatógenos y analizar los perfiles de susceptibilidad en los reportes de urocultivos del laboratorio de microbiología de un hospital de referencia.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal con una muestra de 396 urocultivos positivos en el que se calculó la prevalencia de ITU, uropatógenos y perfil de resistencia microbiana. Se realizaron pruebas de hipótesis y regresión logística no condicional para conocer si existía diferencia estadística entre el género.

Resultados. La prevalencia de ITU fue del 28%, los tres patógenos aislados más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Escherichia coli* con β -lactamasas de espectro extendido y *Pseudomonas aeruginosa*. La mayor frecuencia de resistencia a antibióticos para estos patógenos fue ampicilina (66.6%), ceftriaxona (100%) y gentamicina (39.5%), respectivamente.

Conclusiones. Por la alta prevalencia, el amplio espectro de uropatógenos aislados y la diversidad de perfiles de resistencia antibiótica, se evidencia la necesidad de desarrollar investigaciones locales que permitan orientar las acciones en salud y vigilancia epidemiológica.

Palabras clave: Infección; Prevalencia; Vías urinarias (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Given the high prevalence of urinary tract infection (UTI) and the significant resistance of the pathogens involved, the world faces a growing public health issue. More studies are needed to analyze microbial susceptibility profiles.

Objectives: To describe the prevalence of UTIs and uropathogens and to analyze the susceptibility profiles of urine samples of the microbiology laboratory of a reference hospital.

Materials and methods: A cross-sectional study was carried out with a sample of 396 positive urine cultures, in which the prevalence of UTIs, uropathogens and microbial resistance profile was estimated. Hypothesis tests and non-conditional logistic regression tests were performed to know if there was a statistical difference between genders.

Results: The prevalence of UTIs was 28%. The three most frequent isolated pathogens were *Escherichia coli*, *Escherichia coli* with extended-spectrum β -lactamases and *Pseudomonas aeruginosa*. The highest frequency of antibiotics resistance for these pathogens was ampicillin (66.6%), ceftriaxone (100%) and gentamicin (39.5%), respectively.

Conclusions: Their high prevalence, the broad spectrum of isolated uropathogens and the diversity of antibiotic resistance profiles make evident the need to develop local research to guide health actions and epidemiological surveillance.

Keywords: Infection; Prevalence; Urinary tract (MeSH).

Alviz-Amador A, Gamero-Tafur K, Caraballo-Marimon R, Gamero-Tafur J. Prevalencia de infección del tracto urinario, uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un hospital de Cartagena, Colombia. 2016. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):313-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62601>.

Alviz-Amador A, Gamero-Tafur K, Caraballo-Marimon R, Gamero-Tafur J. [Prevalence of urinary tract infection, uropathogens and susceptibility profile in a hospital of Cartagena-Colombia in 2016]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):313-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62601>.

Introducción

Después de las respiratorias, las infecciones del tracto urinario (ITU) son las más frecuentes en el ámbito hospitalario y en la comunidad (1) y uno de los motivos de consulta más frecuente. En mujeres embarazadas, esta infección merece un especial cuidado debido a los riesgos perinatales (2,3). Las ITU incrementan su prevalencia a medida que la edad aumenta y suelen ser frecuentes por encima de los 50 años en hombres, gracias a que se tiene mayor probabilidad de padecer alteraciones, como la hiperplasia prostática, que predisponen a la colonización del tracto urinario (4). Se estima que 7 millones de consultas médicas y 1 millón de hospitalizaciones son atribuidas a ITU (5).

Con respecto a la sintomatología, las ITU tienen un amplio espectro en el que se incluye bacteriuria asintomática, síndrome uretral agudo, prostatitis, cistitis, pielonefritis e infecciones urinarias recurrentes (6,7).

En la mayoría de los casos, para el diagnóstico de ITU no se requieren pruebas adicionales a una anamnesis dirigida (8). Un tratamiento adecuado favorece la curación clínica y microbiológica y previene la reinfección (9,10); este suele comenzar empíricamente y se basa en información del patrón de resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios (11). Sin embargo, una gran proporción del uso no controlado de antibióticos ha contribuido a la aparición de infecciones bacterianas resistentes (11). La terapéutica actual es subóptima, ya que la prevalencia de uropatógenos multirresistentes está aumentando en todo el mundo y el tratamiento con antibióticos para la infección aguda no impide las recurrencias (11,12). En ese sentido, la estimación de la etiología local y el perfil de susceptibilidad podrían apoyar un tratamiento empírico más eficaz (11). Por lo tanto, la investigación de la epidemiología de la ITU (prevalencia, factores de riesgo, aislamiento bacteriano y sensibilidad a los antibióticos) es fundamental para que los cuidadores y los planificadores sanitarios guíen las intervenciones esperadas.

El objetivo de la presente investigación fue describir la prevalencia de ITU, uropatógenos y sus perfiles de susceptibilidad en pacientes afiliados al régimen subsidiado de salud atendidos en un hospital de referencia de Cartagena con el fin de optimizar la política antimicrobiana de esta entidad.

Materiales y métodos

El presente fue un estudio transversal en el que se analizó el total de reportes de urocultivos procedentes del laboratorio de microbiología de la Empresa Social del Estado Hospital Universitario del Caribe en Cartagena, Colombia, desde el 2 de enero hasta el 31 de diciembre del año 2016; a esta institución asisten, en su mayoría, personas en condición de vulnerabilidad.

Se obtuvieron 1 407 registros de urocultivos, de los cuales 396 fueron positivos (con un recuento $>10^5$ UFC, lo que implica una infección de vías urinarias). Se identificaron las bacterias de los urocultivos positivos mediante el equipo MicroScan AutoScan-4 y antibiograma. Los paneles de este equipo contenían sustratos liofilizados de entre 20 y 30 sales de antibióticos (dependiendo del tipo de panel utilizado), lo que permitió llevar a cabo el antibiograma en conjunto con la identificación del microorganismo bacteriano.

Antes de proceder a la incubación, que se realizó a 37°C por 24 horas, se adicionó 1 gota de aceite mineral (B1010-40 Siemens) a los pocillos marcados, dependiendo del tipo de panel empleado (URE y ARG para grampositivos y GLU, URE, LYS, H2S, ARG, ORN y DCB para gramnegativos).

Los urocultivos positivos se incluyeron en su totalidad, pues se pretendió determinar la prevalencia de la enfermedad y de los patógenos aislados más frecuentemente responsables de la misma.

Se calcularon medidas de resumen e intervalos de confianza (IC) al 95% (Tabla 1). Los IC para las proporciones se hicieron bajo el estadístico p, se calculó la prevalencia de ITU y de cada microorganismo aislado y se comparó según el género. Se realizó la prueba de chi-cuadrado a las prevalencias de cada microorganismo. Además, se calcularon los IC95% para las diferencias de proporciones por género y se estimó la razón de tasas para las prevalencias de cada microorganismo (Tabla 2) mediante una regresión logística no condicional (13).

Tabla 1. Descripción de la población, prevalencia de infección del tracto urinario y uropatógenos.

Variables		n	%	IC95%
Edad	Hombre	56.31±20.28		
	Mujer	55.81±20.19		
Sexo	Hombre	212	53.54	46.8-60.2
	Mujer	184	46.46	39.2-53.6
Resultado global	Negativo	1011	71.86	69.09-74.6
	Positivo	396	28.14	23.7-32.6
	Total	1407		
Uropatógenos		n	% (IC95%) en positivos	% (IC95%) en población
<i>Escherichia coli</i>		185	46.70	13.15
<i>Escherichia coli</i> BLEE *		71	17.93	5.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		43	10.86	3.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		44	11.12	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i>		15	3.79	1.07
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE *		14	3.54	1.00
<i>Enterococcus faecalis</i>		13	3.28	0.92
<i>Proteus mirabilis</i>		11	2.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i>		10	2.53	0.71
<i>Morganella morganii</i>		7	1.77	0.50
<i>Acinetobacter baumannii/haemol</i>		7	1.77	0.50
<i>Escherichia fergusonii</i>		6	1.52	0.43
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		5	1.26	0.36
Otros		50	12.63	3.55
Total		396		

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

* Excluidas del total.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Comparación de la prevalencia de infección según sexo.

Prevalencia	Mujer (p1)	Hombre (p2)	Vp Chi ²	Razón de tasas	IC95% p1-p2
Infección del tracto urinario	184 (28.97)	212 (27.46)	0.511	0.925 (0.73-1.17)	-3.2;6.3
<i>Escherichia coli</i>	55 (29.89)	59 (7.64)	0.486	1.145 (0.78-1.68)	-3.8;1.8
<i>Escherichia coli</i> BLEE	36 (19.56)	35 (4.53)	0.333	1.265 (0.78-2.04)	-3.4;1.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (2.67)	26 (3.36)	0.454	0.789 (0.42-1.46)	-1.1;2.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (1.57)	20 (2.59)	0.189	0.601 (0.27-1.29)	-0.04;2.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (0.94)	9 (1.16)	0.688	0.808 (0.28-2.28)	-0.08;1.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	7 (1.10)	7 (0.9)	0.713	1.218 (0.42-3.49)	-1.24;0.85

Fuente: Elaboración propia.

Por último, se calcularon las proporciones de sensibilidad, sensibilidad intermedia y resistencia a los antibióticos empleados para cada uno de los microorganismos identificados. El análisis estadístico fue desarrollado con los softwares Microsoft Excel 2016, Stata 12 y Statgraphics centurión 16.

Esta investigación fue aprobada por la Subgerencia de Investigación Científica y Proyección Social del Hospital Universitario del Caribe, que funge como comité de ética de la institución, con acta del 9 de septiembre de 2016 y siguió los principios éticos de la Declaración de Helsinki (14) y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (15). Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Resultados

La edad promedio en la que se presentó ITU en los hombres fue de 56±20.28 años y en las mujeres 55±20.19 años. El sexo predominante en los urocultivos positivos (396) fue el masculino, con 53.54%. La prevalencia de esta infección fue del 28% con respecto al total de urocultivos realizados en el año mencionado. Los principales agentes etiológicos fueron *Escherichia coli* (16), *Escherichia coli* positiva para β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Pseudomonas aeruginosa*. Estos microorganismos fueron aislados en 13.14%, 5.04% y 3.05% del total de la población estudiada y en 46.7%, 17.92% y 10.85% del total de infecciones, respectivamente (Tabla 1).

En la Tabla 1 se creó una categoría denominada “otros” para incluir aquellos microorganismos con una frecuencia muy pequeña, estos son *Acinetobacter lwoffii*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Klebsiella oxytoca* BLEE, *Streptococcus agalactiae*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Kluyvera ascorbata*, *Klebsiella ozaenae* y *Proteus mirabilis* BLEE.

Al comparar la prevalencia de ITU y los uropatógenos según el sexo, no se encontró suficiente evidencia estadística para demostrar alguna asociación entre estos (Tabla 2).

En la Tabla 3 se presenta el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los tres microorganismos más prevalentes en la población estudiada.

La mayor frecuencia de resistencia para *E. coli* fue para ampicilina (66.6%), ampicilina sulbactam (57.8%), trimetoprim sulfametoxazol (51.7%) y ciprofloxacino (34.2%); para *E. coli* BLEE fue para ceftriaxona (100%), ciprofloxacino (97.3%), ampicilina sulbactam (94.6%), gentamicina (74.6%) y trimetoprim sulfametoxazol (68%), y para *P. aeruginosa* fue para gentamicina (39.5%), ciprofloxacino (32.5) y amikacina (20.9%). Teniendo en cuenta la alta frecuencia de niveles de resistencia de *P. aeruginosa* al resto de los antibióticos en los últimos 10 años en el mencionado hospital, se tomó como política institucional solo utilizar los sensibilizadores de los antibióticos mencionados.

Tabla 3. Perfil de sensibilidad de *Escherichia coli*, *Escherichia coli* BLEE y *Pseudomonas aeruginosa*.

Tratamiento		<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> BLEE	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gentamicina	S	80.7 (92)	25.3 (19)	60.4 (26)
	SI	1.7 (2)	0 (0)	6.9 (3)
	R	19.2 (22)	74.6 (56)	39.5 (17)
Ampicilina-sulbactam	S	42.1 (48)	5.3 (4)	-
	SI	21 (24)	41.3 (31)	-
	R	57.8 (66)	94.6 (71)	-
Ciprofloxacino	S	65.7 (75)	2.6 (2)	67.4 (29)
	SI	0 (0)	1.3 (1)	4.6 (2)
	R	34.2 (39)	97.3 (73)	32.5 (14)
Ceftriaxona	S	92.9 (106)	0 (0)	-
	SI	0.8 (1)	0 (0)	-
	R	7 (8)	100 (75)	-
Trimetoprim-sulfametoxazol	S	48.2 (55)	32 (24)	-
	SI	0 (0)	0 (0)	-
	R	51.7 (59)	68 (51)	-
Nitrofurantoina	S	90.3 (103)	86.6 (65)	-
	SI	5.2 (6)	5.3 (4)	-
	R	9.6 (11)	13.3 (10)	-
Ampicilina	S	33.3 (38)	100 (75)	-
	SI	0 (0)	0 (0)	-
	R	66.6 (76)	0 (0)	-
Amikacina	S	97.3 (111)	88 (66)	79.1 (34)
	SI	0.8 (1)	9.3 (7)	4.6 (2)
	R	2.6 (3)	12 (9)	20.9 (9)

S: sensible; SI: sensibilidad intermedia; R: resistente; -: no se utilizó sensibilizador correspondiente al medicamento.

Fuente: Elaboración propia.

Por su parte, *Enterobacter cloacae* fue resistente en mayor proporción a ampicilina sulbactam (93.75%) y nitrofurantoina (81.25%); *Klebsiella pneumoniae*, a ampicilina (96.6%) y nitrofurantoina (54.8%), y *K. pneumoniae* BLEE, a ampicilina y ampicilina sulbactam (100%). Para las bacterias BLEE hay que tener en cuenta que por definición son resistentes a oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) (17) y a monobactámicos (18). En ese sentido, se muestra el perfil de resistencia según los sensibilizados utilizados de forma estándar para todos los urocultivos estudiados.

Para la diferencia de medias de la variable edad, al nivel de confianza del 95%, se encontró un valor $p=0.8062$, lo que implicó que no había evidencia estadística para afirmar que las edades promedio eran distintas. Asimismo, el intervalo de confianza calculado para la prueba de hipótesis mostró valores soportados por los datos, encontrándose entre -3.49 y 4.49.

Por otro lado, en la prueba de hipótesis realizada para la diferencia de proporciones de la variable sexo, siguiendo una distribución binomial de las proporciones, al nivel de confianza del 95%, se encontró un valor $p=0.1599$, lo que indicó que no hay diferencia entre las proporciones. También, el intervalo de confianza calculado mostró valores soportados por los resultados de la prueba, encontrándose entre -0.027 y 0.1692.

Discusión

El presente constituye uno de los pocos estudios realizados en Cartagena que analiza el perfil de susceptibilidad microbiana de una población de bajos recursos económicos. Además, constituye un conocimiento importante para la mejora de la política y estrategia antimicrobiana de los hospitales de la ciudad. Por ello, es importante que se conozcan los datos de susceptibilidad antimicrobiana de los uropatógenos, en particular, dado que se trata de una infección que es más a menudo tratada de forma empírica (19).

La ITU es una de las enfermedades infecciosas más comunes que afectan al ser humano a lo largo de la vida y es de las más frecuentes tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario (20). La edad promedio de la población estudiada fue de 56 ± 20.31 años y se encontró que el género con mayor número de diagnósticos de ITU confirmados por urocultivo fue el masculino; sin embargo, no hubo diferencia estadística entre el sexo para la prevalencia de ITU y cada patógeno aislado. Lo anterior se debe a que las proporciones según sexo presentaron frecuencias muy similares; a su vez, esto está justificado por un valor p para la prueba chi-cuadrado mayor al nivel de significancia del 5%.

La prevalencia de ITU fue del 28% con base al total de urocultivos realizados en 2016. El patógeno aislado con mayor frecuencia fue *E. coli*, representando 46.7% de los urocultivos positivos realizados, similar a los estudios realizados por Álvarez-Barranco (8) en Barranquilla; Orrego-Marín (1) en Medellín, con una prevalencia de ITU del 31% (1); Cardona-Arias (3) en Antioquia, con una prevalencia del 14%; Mohammed *et al.* (21) en Libia, con una prevalencia de 13.83%, y Kolawole *et al.* (22) en Nigeria, con una prevalencia de 60%, lo que supone que la *E. coli* es el principal patógeno implicado en el desarrollo de ITU a nivel mundial. Sin embargo, el presente estudio difiere de la mayoría de los estudios colombianos e internacionales, ya que estos reportan como segundo patógeno más frecuente a la *Klebsiella spp* (1), que aquí ocupó el cuarto lugar. Cabe destacar que en la investigación de Castro-Orozco (23), realizada en Cartagena en el periodo 2005-2008, la *K. spp* ocupó el segundo lugar en frecuencia de aislamiento con un perfil de resistencia para ampicilina del 100%, similar al presente reporte con 96% de resistencia.

Según las diferencias de proporciones, se encontró que no hubo suficiente evidencia para afirmar que la ITU fue más prevalente en hombres ni para afirmar que alguno de los patógenos aislados en la Tabla 2 tiene mayor probabilidad de afectar más a un sexo que al otro, caso contrario al trabajo de Orrego-Marín (1), donde se encontró que la *E. coli* fue más prevalente en mujeres con un nivel de significancia del 99%.

Las BLEE inactivan a las cefalosporinas de tercera generación y a los monobactámicos, por lo que pueden ser multirresistentes a distintos antimicrobianos —como las quinolonas, aminoglucosidos y tetraciclinas, cuya resistencia es creciente (24)— con excepción principalmente a los carbapenémicos y cefamicinas. La producción de BLEE se relaciona con fallas terapéuticas y es un serio problema para el control de infecciones en los hospitales. La *E. coli* y la *K. pneumoniae* se encuentran entre los microorganismos productores de BLEE y son causa frecuente de infecciones hospitalarias y comunitarias (25,26).

En el presente estudio se aislaron cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* productoras de β -lactamasas de espectro extendido, lo que representa un hallazgo muy importante ya que esto, a su vez, simboliza un problema creciente en salud pública debido a que se han reportado ampliamente los dos primeros microorganismos, mientras que la *K. oxytoca* no se había estudiado antes en Cartagena de acuerdo a la literatura revisada (23,27). Se recomienda la vigilancia constante de la prevalencia de microorganismos productores de BLEE para estar al tanto de la dimensión del problema y poder definir estrategias adecuadas para su control (25).

Conclusiones

Teniendo en cuenta que la población estudiada es de bajos recursos económicos, está claro que las cepas BLEE infectan a personas sanas alrededor del mundo, pero no en igual proporción. Esto sucede más en India que en Europa (28) y sugiere que factores como un sistema de alcantarillado deficiente, pobreza y alta densidad poblacional favorecen su expansión, similar a lo que sucede con las enfermedades transmitidas vía fecal-oral (28).

La alta prevalencia, el amplio espectro de uropatógenos aislados y la diversidad de perfiles de resistencia antibiótica evidencian la necesidad de desarrollar investigaciones locales que permitan orientar las acciones en salud y vigilancia epidemiológica, acorde con las particularidades de cada población de estudio (1).

Como se ha mencionado antes, el tratamiento de las ITU es inicialmente empírico y varía en función de la edad del paciente, el sexo, las comorbilidades, la clínica, el agente etiológico y el sitio anatómico de la infección (alta o baja). Se describe que para que un antibiótico pueda ser utilizado como tratamiento empírico, debe presentar una tasa de resistencia microbiana no superior al 20% (23). De este modo, según los resultados microbiológicos, se indica que los antibióticos que podrían ser utilizados empíricamente para el tratamiento de la ITU en el hospital mencionado son ceftriaxona, nitrofurantoina, amikacina y gentamicina para *E. coli* y *P. aeruginosa* y ampicilina para *E. coli* BLEE.

Con respecto a las limitaciones, el análisis de la población se realizó teniendo en cuenta sexo y edad, pero no etnias, servicio del que provienen las muestras de los urocultivos ni contexto clínico de cada paciente.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

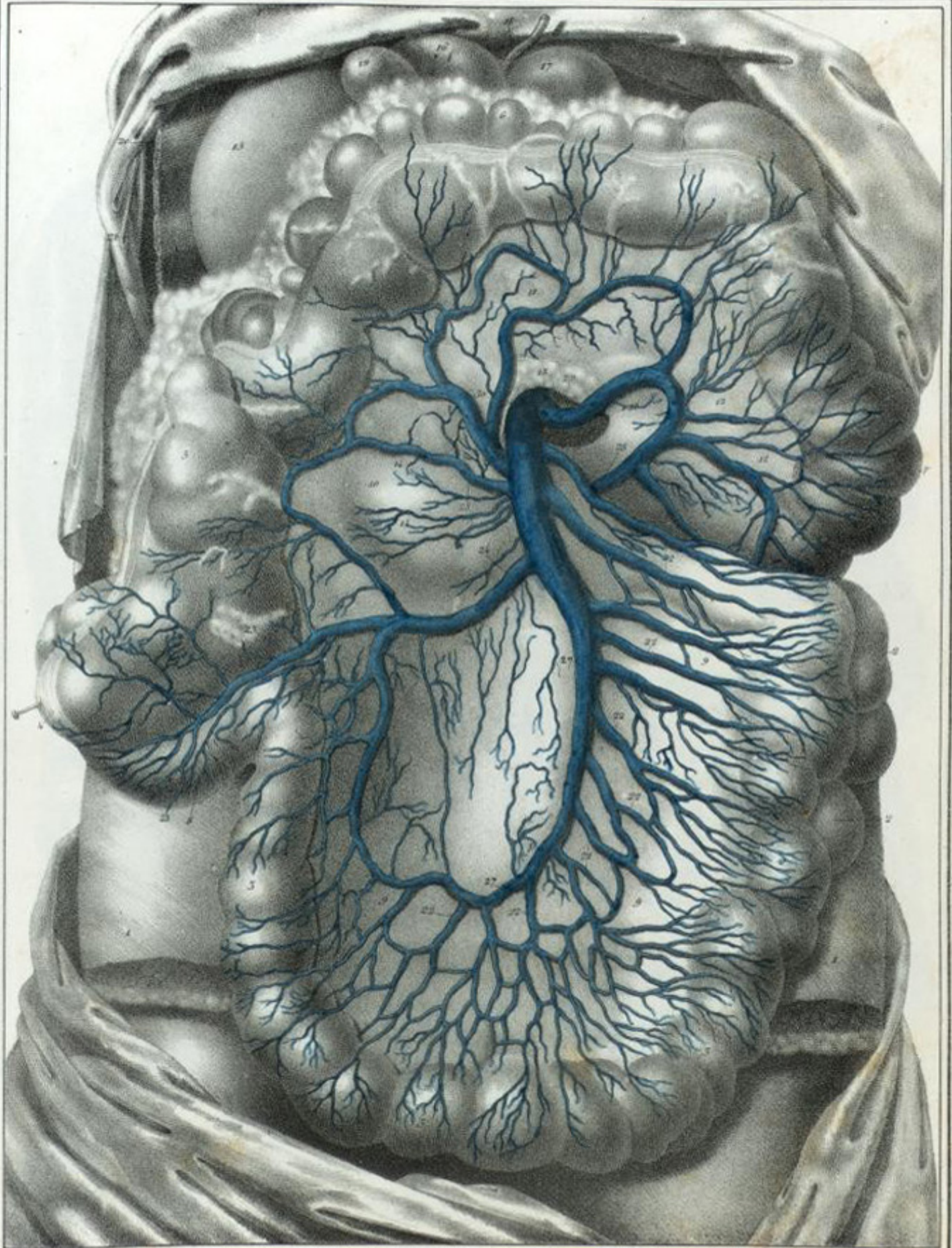
Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Orrego-Marín CP, Henao-Mejía CP, Cardona-Arias JA. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Med Colomb*. 2014;39(4):352-8.
2. Calderón-Jaimes E, Casanova-Román G, Galindo-Fraga A, Gutiérrez-Escoto P, Landa-Juárez S, Moreno-Espinosa S, *et al*. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2013;70(1):3-10.
3. Cardona-Arias JA, Ramírez-Roldán C, Álvarez-Tamayo S, Mena-Paz DM, Higueta-Gutiérrez LF. Prevalencia de uropatógenos en los pacientes atendidos en un hospital del departamento de Antioquia-Colombia. *Archivos de Medicina*. 2014;10(1):10.
4. Jiménez JF, Broseta E, Gobernado M. Infección urinaria. *Actas Urol Esp*. 2002;26:563-73. <http://doi.org/f2h8df>.
5. Pemberthy-López C, Gutiérrez-Restrepo J, Arango-Salazar N, Monsalve M, Giraldo-Alzate N, Gutiérrez-Henao F, *et al*. Aspectos clínicos y farmacoterapéuticos de la infección del tracto urinario. Revisión estructurada. *CES Med*. 2011;25(2):135-52.
6. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011;29(1):52-7. <http://doi.org/dj4kj2>.
7. Vasudevan R. Urinary Tract Infection: An Overview of the Infection and the Associated Risk Factors. *J Microbiol Exp*. 2014;1(2):00008. <http://doi.org/cmbt>.
8. Alvarez-Barranco LC. Infecciones de vías urinarias en el Hospital Universidad del Norte. *Salud Uninorte*. 2007;23(2):9-18.
9. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2009;58(2):91-102. <http://doi.org/czv5pd>.
10. Martinez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Motoa G, Blanco VM, *et al*. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infect*. 2013;17(3):122-35.
11. Beyene G, Tsegaye W. Bacterial Uropathogens in Urinary Tract Infection and Antibiotic Susceptibility Pattern in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2011;21(2):141-6.
12. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med*. 2016;22(11):946-57. <http://doi.org/f9p6wx>.
13. Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, Fernández E. ¿Odds ratio o razón de proporciones? Su utilización en estudios transversales. *Gac Sanit*. 2003;17(1):51.
14. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.ª Asamblea General de la AMM; 2013
15. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.: octubre 4 de 1993.
16. Guevara A, Machado S, Manrique E. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera*. 2011;39(2):87-97.
17. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(7):524-34. <http://doi.org/fvjc5r>.
18. Morejón-García M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev Cuba Med*. 2013;52(4):272-80.
19. Miranda EJ, Oliveira GS, Roque FL, Santos SR, Olmos RD, Lotufo PA. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2014;56(4):313-24. <http://doi.org/f6dd77>.
20. Álvarez-Barranco LC. Infecciones de vías urinarias en el Hospital Universidad del Norte. *Rev Científica Salud Uninorte*. 2007 [cited 2017 Jan 7];23(1). Available from: <https://goo.gl/u5EJ2U>.
21. Mohammed MA, Alnour TM, Shakurfo OM, Aburass MM. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection in Messalata Central Hospital, Libya. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(8):771-6. <http://doi.org/cmbx>.
22. Kolawole AS, Kolawole OM, Kandaki-Olukemi YT, Babatunde SK, Durowade KA, Kolawole CF. Prevalence of urinary tract infections (UTI) among patients attending Dalhatu Araf Specialist Hospital, Lafia, Nasarawa state, Nigeria. *Int J Med Med Sci*. 2010;1(5):163-7.
23. Castro-Orozco R, Barreto-Maya AC, Guzmán-Álvarez H, Ortega-Quiroz RJ, Benítez-Peña L. Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos gramnegativos aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados Cartagena, 2005-2008. *Rev. salud publica*. 2010;12(6):1010-9.
24. Martínez-Martínez L. Asociación de BLEE con otros mecanismos de resistencia. *Enferme Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(Suppl 2):38-47.
25. Navarro-Navarro M, Robles-Zepeda RE, Garibay-Escobar A, Ruiz-Bustos E. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Salud pública Méx*. 2011;53(4):341-4.
26. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(2):175-82. <http://doi.org/cmbz>.
27. Pantoja-Ortiz KP, Segura JC, Bettin L, Coriat J, Díez H. Frecuencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *klebsiella pneumoniae*, *klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli* aisladas de pacientes hospitalizados en una clínica de tercer nivel en Bogotá. *Cienc Actual*. 2015;4(2015):1-9.
28. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-9. <http://doi.org/f2wkvd>.



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.66194>

Prácticas, actitudes y conocimientos en relación a la terapia electroconvulsiva

Knowledge, attitudes and practices related to electroconvulsive therapy

Recibido: 07/07/2017. Aceptado: 18/12/2017.

Yahira Rossini Guzmán-Sabogal¹ • Paola Andrea Tejada-Morales¹ • Ángela Rocío Acero-González¹ • Lina María Ruiz-Moreno¹ • Álvaro Enrique Romero-Tapia¹¹ Universidad de La Sabana - Clínica Universidad de La Sabana - Departamento de Psiquiatría - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Yahira Rossini Guzmán-Sabogal. Universidad de La Sabana. Campus Puente del Común, km 7, Autopista Norte de Bogotá, Oficina de la Dirección de Profesores e Investigación. Teléfono: +57 1 8616666, ext.: 23015. Chía, Colombia. Correo electrónico: yahira.guzman@unisabana.edu.co.

| Resumen |

Introducción. A pesar de la utilidad de la terapia electroconvulsiva (TEC), existe prevención hacia su uso en varios grupos poblacionales.

Objetivos. Explorar y describir, desde el punto de vista de psiquiatras, médicos no psiquiatras y comunidad en general, los conocimientos, prácticas y actitudes respecto a la TEC.

Materiales y métodos. Este fue un estudio de grupos focales en el que se hizo un análisis temático de las entrevistas.

Resultados. Se evidenció que en la población general hay opiniones diversas, la mayoría negativas, y poco conocimiento, el cual proviene de la industria cinematográfica. Aceptar un tratamiento de TEC es siempre la última opción, pero con mayor información al respecto podría ser más considerado. Aunque los médicos muestran interés por conocer estudios sobre TEC, refieren que no han recibido formación y entrenamiento al respecto, además desconocen los avances en el tema. En el grupo de psiquiatras, los conocimientos, prácticas y actitudes dependieron de la experiencia y contacto con la TEC, pues aunque conocen su existencia, la mayoría no la usa ni la recomienda.

Conclusión. Las prácticas y actitudes respecto a TEC en las poblaciones estudiadas varían según las experiencias y conocimientos que se tengan de este procedimiento.

Palabras clave: Conocimientos, actitudes y práctica en salud; Terapia electroconvulsiva; Grupos focales (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Despite the usefulness of electroconvulsive therapy (ECT), its use is avoided by several population groups.

Objectives: To explore and describe, from the point of view of psychiatrists, non-psychiatrists and the community in general, knowledge, practices and attitudes regarding ECT.

Materials and methods: Focus group study in which a thematic analysis of the interviews was made.

Results: The general population seems to have different opinions, mostly negative, and little knowledge on this regard mainly influenced by the film industry. ECT treatment is always the last option, but it could be more considered if more information is provided. Although physicians show interest in learning about ECT, they report that they have not received training in this topic and are unaware of the progress on the subject. Knowledge, practices and attitudes of psychiatrists depend on the level of experience and contact with ECT, because, even though they know about its existence, most do not use it or recommend it.

Conclusion: Practices and attitudes regarding ECT in the studied populations vary according to the experiences and knowledge of this procedure.

Keywords: Health knowledge, attitudes, practice; Electroconvulsive Therapy; Focus groups (MeSH).

Guzmán-Sabogal YR, Tejada-Morales PA, Acero-González AR, Ruiz-Moreno LM, Romero-Tapia AE. Prácticas, actitudes y conocimientos en relación a la terapia electroconvulsiva. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):319-25. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.66194>.

Guzmán-Sabogal YR, Tejada-Morales PA, Acero-González AR, Ruiz-Moreno LM, Romero-Tapia AE. [Knowledge, attitudes and practices related to electroconvulsive therapy]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):319-25. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.66194>.

Introducción

La terapia electroconvulsiva (TEC) es una herramienta terapéutica efectiva y segura utilizada con frecuencia como tratamiento de múltiples patologías mentales (1,2). A pesar de su eficacia, la técnica se ha ido modificando con el fin de reducir los riesgos y efectos secundarios, los cuales alcanzaban una mortalidad del 11% y una morbilidad aún mayor que llevó a desestimular su uso y promovió la mitificación y estigmatización de su aplicación (3,4).

En la actualidad, la TEC se realiza bajo anestesia general y relajación muscular para disminuir los riesgos asociados a la convulsión, como distermias, deshidratación, fracturas, arritmias, broncoaspiración, apnea y coma, los cuales se presentaban con las técnicas iniciales (3,5,6).

Así mismo, su perfil de efectos secundarios se ha reducido, siendo los más comunes dolores osteomusculares, cefalea, cambios mnésicos reversibles, desorientación y, en menor frecuencia, arritmias, alcanzando una tasa de mortalidad de tan solo 1 por cada 10 000 procedimientos (7-9). Incluso, en algunos estudios se registra una mortalidad de 1 por cada 73 440 procedimientos (10).

En consecuencia, la TEC bajo anestesia y relajación muscular se considera hoy en día como una alternativa terapéutica útil con un buen perfil de seguridad y alta tasa de respuesta (11-14) y como una opción de primera línea en algunas patologías como la depresión con síntomas psicóticos (15); en algunos países se utiliza en la población adulta mayor cuando existe depresión e intolerancia a los medicamentos o cuando los pacientes están en riesgo por rechazo a la ingesta (16,17).

Sin embargo, y en contraste a la evidencia de efectividad clínica y en los costos (18), existen múltiples estudios que evidencian una prevención hacia el tratamiento que ha llevado a la llamada “inhibición terapéutica” dentro de la comunidad médico-científica (19,20).

En población general, un estudio con 5 373 personas reveló que el 35.2% de los entrevistados tenía algún conocimiento sobre TEC y que la mayoría de ellos (63.3%) tenía emociones y percepciones negativas sobre el procedimiento (21). En otro estudio con pacientes mayores de 65 años con depresión, que no habían recibido TEC, se encontró una actitud general negativa hacia la técnica: el 75% de los pacientes consideró la TEC insegura o simplemente desconocía que fuese segura; la mayoría no se practicaría el procedimiento si se lo recomendaran para su enfermedad. El conocimiento de la TEC fue bajo y se correlacionó de forma directa con la actitud hacia la misma (22).

Investigaciones en médicos, estudiantes de medicina y enfermeras evidenciaron que la percepción negativa estaba directamente relacionada con el grado de conocimiento acerca de la TEC, siendo los estudiantes de enfermería y enfermeras los que más distorsión y actitud negativa reportaban (23). En un estudio con farmacéutas, la TEC fue la herramienta terapéutica percibida como menos efectiva (24). Culas *et al.* (25) mostraron cómo 2/3 de la población de enfermeras entrevistadas desconocían la TEC, pero aun así la puntuaban como negativa, agresiva y en desuso; el tercio restante tenía algún conocimiento en el tema. Aki *et al.* (26), con una muestra de población general, estudiantes de medicina y estudiantes de psicología, encontraron la misma relación entre el grado de conocimientos y formación en la TEC y la percepción sobre la misma, siendo así los estudiantes de medicina los que mejor percepción referían del procedimiento.

No obstante, estudios realizados con estudiantes de medicina han mostrado que, en general, la percepción hacia la TEC es negativa. Clothier & Freeman (27) encontraron que en estudiantes de segundo semestre de medicina cerca del 30% consideraba que este era un

procedimiento violento y que en muchos casos correspondía a un castigo, correlacionándose estos hallazgos con un marcado desconocimiento sobre el tema. Siguiendo la misma línea, Gazdag *et al.* (28), en una población de estudiantes de medicina en Hungría, describieron cómo la percepción negativa en esta población alcanzó el 67%, considerándolo un tratamiento doloroso e inadecuado. Adicional a lo anterior, McDonald & Walter (29), Walter *et al.* (30) y McDonald & Walter (31) afirmaron que la percepción negativa estaba influenciada por aspectos culturales y sociales como, por ejemplo, las películas en las cuales se ha recreado la TEC como una terapia agresiva y hostil.

Con respecto al grado de conocimiento y percepción de la TEC, investigaciones en estudiantes de medicina (32,33) han mostrado que la mayoría de los participantes modificaron su percepción negativa por una positiva después de recibir una instrucción informativa acerca del tema, corroborando la hipótesis de la relación existente entre conocimiento y percepción. Dawood *et al.* (34) encontraron que tras hacer una intervención educativa en estudiantes de enfermería el grado de conocimientos y las actitudes frente a la TEC también mejoraron.

Alevizos *et al.* (35) describieron hallazgos similares en población de médicos no psiquiatras, mientras que Gazdag *et al.* (36) analizaron el conocimiento y las actitudes hacia la TEC en residentes de anestesiología, encontrando que aquellos que habían participado en alguna sesión de este tipo de terapia consideraban más eficaz y menos nocivo este tipo de tratamiento; el 65% de los residentes consideraban que su conocimiento acerca de TEC era mínimo.

Con relación a la población de psiquiatras, algunos trabajos han mostrado que la prevención, el poco uso y la ambivalencia entre el conocimiento y la práctica de la TEC están presentes. En EE. UU., Hermann *et al.* (37) describieron que, con frecuencia, la utilización de TEC solo se tiene en cuenta para casos de esquizofrenia, siendo además llamativo que dichas opiniones están relacionadas con el sitio de formación académica del psiquiatra. Por su parte, Dauenhauer *et al.* (38) encontraron que tanto la referencia como las actitudes hacia la TEC estaban relacionadas con los conocimientos previos y con otros factores como la percepción de los pacientes, las facilidades para la remisión y los costos. En Europa, Van der Wurff *et al.* (39), demostraron que los profesionales de los Países Bajos, a pesar de conocer la terapia, sus efectos e indicaciones, muchas veces no la contemplaban como primera opción, sino que la tenía en cuenta como una alternativa de rescate o para casos refractarios. Hallazgos similares fueron reportados en psiquiatras escoceses, en los que la prescripción de la TEC ha disminuido a pesar de la actitud positiva hacia el procedimiento y el entrenamiento formal recibido (40). En Alemania, en cambio, Vocke *et al.* (41) hallaron que la actitud de los psiquiatras hacia la TEC es positiva y que existe una concordancia con la tendencia a la mayor prescripción del procedimiento. Gazdag *et al.* (42) realizaron un estudio con psiquiatras rumanos en el que se encontró que al menos la quinta parte de los participantes tenían conceptos falsos o actitudes negativas hacia la TEC, por lo que señalaron la necesidad de ampliar el entrenamiento de estos especialistas en dicha técnica. Walter *et al.* (43) mostraron que, dentro de la población de psiquiatras en Australia y Nueva Zelanda que atiende niños y adolescentes, se considera a la TEC como una terapia poco segura y riesgosa para menores de edad. Un panorama similar fue reportado en EE. UU., pues una población de estudio similar refirió poco conocimiento y entrenamiento en el procedimiento (44).

James & Inogbo (45), en una muestra con residentes de psiquiatría y psiquiatras en Nigeria, demostraron que la mitad pensaba que posee conocimientos insuficientes en la TEC y la mayoría de ellos la consideraba como una opción de último recurso.

Respecto a los pacientes, se ha evidenciado que la percepción de la utilidad y la disposición hacia la TEC han sido reportadas como positivas por la mayoría de ellos, aunque una proporción variable ha tenido una actitud negativa hacia la misma (46). En estudios hechos con pacientes y familiares se puso de manifiesto cómo la actitud en ambos grupos era positiva, aunque mejor y con mayores conocimientos en el grupo de familiares (47,48). Grover *et al.* (49) compararon la percepción de los familiares de pacientes sometidos a TEC, versus aquellos que recibían otro tipo de tratamiento; los resultados mostraron que los primeros tenían una actitud más positiva y un mayor conocimiento acerca de esta terapia. Este último hallazgo tiene relación con lo encontrado por Dan *et al.* (50) en pacientes con enfermedad mental a quienes no se les había realizado TEC y en sus familiares; allí los conocimientos sobre el procedimiento eran muy pocos y la actitud hacia la terapia, en la mayoría de los casos, era negativa. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones, las áreas de mayor inconformidad han sido los efectos sobre la memoria, la poca información recibida, el temor al procedimiento y la realización del mismo en contra de la voluntad de los pacientes (20,46-49,51,52).

En Colombia, no se encuentran trabajos acerca de la percepción hacia la TEC por parte de pacientes, médicos no psiquiatras o psiquiatras. Por el contrario, algunos aspectos clínicos impresionan por la poca atención hacia esta terapia, lo que representa su exclusión dentro del sistema obligatorio de salud, la ausencia de instrucción en el tema dentro de los programas de posgrado en psiquiatría y el escaso número de instituciones que realizan el procedimiento de forma rutinaria.

En el presente estudio se buscó explorar y describir, desde el punto de vista de psiquiatras, médicos no psiquiatras y población general, los conocimientos, prácticas y actitudes en relación a la TEC.

Materiales y métodos

Equipo de investigación

Los investigadores son psiquiatras y docentes universitarios con experiencia previa en investigación: YG y PT habían participado en investigaciones con métodos cualitativos y PT con métodos cualitativos. Como auxiliares de investigación participaron estudiantes de pregrado de medicina del Semillero de Investigación de Psiquiatría de la Universidad de la Sabana. Las entrevistas fueron dirigidas por YG.

Los investigadores conocían con antelación a algunos participantes; sin embargo, estos últimos no tenían conocimiento sobre el tema que se iba a abordar, sobre la investigación ni sobre las razones que motivaban la misma.

El interés en el tema de investigación se relacionó con la búsqueda del mejoramiento de la calidad, la satisfacción de los usuarios de TEC y la idea compartida de que esta es una herramienta terapéutica muy útil para algunos pacientes y que su uso debe ser difundido y estar disponible en los casos necesarios.

El presente estudio fue aprobado por la Subcomisión de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana y su comité de ética mediante el acta MED-153-2011.

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio cualitativo a través de grupos focales (GF) en el que la selección de los participantes se hizo mediante muestreo no probabilístico por conveniencia, propositivo y selectivo (53) hasta alcanzar la saturación teórica. En cada grupo se incluyeron entre 5 y 10 personas, a quienes se invitó a participar personalmente y por teléfono y se les pidió que invitaran a otros colegas. Algunos

no participaron por no disponer de tiempo el día establecido o por inconvenientes de última hora (enfermedad).

Las entrevistas se realizaron para el primer grupo tanto de población general como de especialistas no psiquiatras en un aula de la Clínica Universidad de La Sabana. Los demás grupos se entrevistaron en salones externos a la clínica y adaptados para las discusiones guiadas. Se contó con la firma del consentimiento informado. En todos los grupos, después de la entrevista, se ofreció algún pasaboca.

La selección de los participantes en los grupos se realizó en tres poblaciones diferentes: población general, médicos especialistas no psiquiatras y psiquiatras. Los grupos integrados por hombres y mujeres se conformaron de la siguiente manera:

- 1) Tres grupos de población general sin conocimientos sobre TEC. El primero correspondió al grupo piloto (GF1) y en los otros dos participaron jóvenes con estudios universitarios (GF2 y GF3).
- 2) Dos grupos de especialistas no psiquiatras que tuviesen un contacto potencial con la TEC (ginecoobstetras, anestesiólogos, neurólogos, internistas). En el primero (GF4) solo se incluyeron especialistas de la Clínica Universidad de la Sabana y en el segundo (GF5) especialistas de diferentes instituciones.
- 3) Dos grupos de médicos psiquiatras. Ambos incluyeron personas con diversidad en cuanto a la edad, el lugar de formación de pregrado y postgrado y el tiempo de ejercicio profesional. El segundo grupo (GF7), a diferencia del primero (GF6), incluyó a profesionales con mayor contacto con la academia (en su mayoría profesores universitarios).

Las características sociodemográficas de los participantes se describen con detalle en las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Características de los participantes del grupo *población general*.

Participante	Sexo	Edad	Ocupación
1	F	35	Ingeniera electrónica
2	M	31	Ingeniero de sistemas
3	F	35	Ingeniera industrial
4	F	35	Maestra en bellas artes
5	F	57	Hogar
6	M	35	Abogado
7	M	17	Estudiante ingeniería industrial
8	M	17	Estudiante ingeniería industrial
9	M	17	Estudiante ingeniería industrial
10	M	17	Estudiante comunicación social
11	F	18	Estudiante comunicación audiovisual y multimedia
12	F	18	Estudiante comunicación social
13	M	18	Estudiante ingeniería industrial
14	M	18	Estudiante ingeniería agroindustrial
15	F	37	Secretaría técnica
16	F	62	Pensionada
17	F	32	Hogar
18	F	31	Estudiante psicología

M: masculino; F: femenino.

Fuente. Elaboración propia.

Tabla 2. Características de los participantes del grupo de *médicos especialistas no psiquiatras*.

Participante	Sexo	Especialidad	Años de ejercicio en la especialidad
1	M	Neumología	2
2	F	Neumología	4
3	F	Neurología	2
4	F	Ginecología	3
5	M	Medicina interna	2
6	M	Neumología	16
7	M	Neurología	11
8	M	Medicina interna	8
9	M	Medicina familiar	5
10	M	Ginecología	3
11	M	Neurología	20
12	M	Anestesiología	25
13	M	Anestesiología	25

M: masculino; F: femenino.

Fuente. Elaboración propia.

Tabla 3. Características de los participantes del grupo de *psiquiatras*.

Participante	Sexo	Años de ejercicio profesional	Docente universitario
1	M	19	No
2	M	17	Sí
3	M	4	Sí
4	F	15	Sí
5	M	19	No
6	M	16	No
7	F	13	No
8	F	5	Sí
9	M	9	Sí
10	M	2	No
11	F	3	No
12	M	9	Sí

M: masculino; F: femenino.

Fuente. Elaboración propia.

Recolección de los datos

Se realizaron discusiones dirigidas en diferentes grupos. En total, se seleccionaron siete grupos focales: dos de cada población y el grupo piloto que correspondió al primero de los grupos de la población general.

Se emplearon tres guías de temas para las discusiones. Las preguntas iban dirigidas al conocimiento previo de la TEC, las creencias sobre la misma y las situaciones hipotéticas en las cuales se decidiría sobre el uso o no de esta técnica para otros y para sí

mismo. En el grupo de psiquiatras, además, se realizó un cuestionario sobre conocimientos de la TEC.

En los grupos focales participaron la investigadora principal encargada de dirigir el grupo y las entrevistas, dos investigadoras más que tomaron las notas relacionadas con la comunicación no verbal y una o dos auxiliares de investigación que atendieron los aspectos logísticos.

Cada una de las entrevistas tuvo una duración de entre 30 y 45 minutos y estas fueron grabadas en audio y video. Las transcripciones derivadas de cada grupo se realizaron posteriormente y cada una fue revisada dos veces para garantizar la calidad de las mismas.

Análisis de datos

El análisis temático de las transcripciones se hizo siguiendo la sistematización por códigos y categorías e incluyó las transcripciones y las notas sobre los grupos focales. Se utilizó un método inductivo de análisis, para el cual primero se hizo una lectura repetida de cada una de las transcripciones hasta que emergieron patrones, luego se realizó una codificación línea a línea, cuyos códigos se agruparon por similitud bajo códigos de mayor complejidad. Por último, en un proceso iterativo y comparativo y teniendo en cuenta las notas y los memos, se revisaron de nuevo estos códigos y se agruparon en categorías guiadas por las preguntas de esta investigación sobre conocimientos, actitudes y prácticas en relación con la TEC.

Resultados

Población general

Las entrevistas se codificaron según el grupo focal y el participante; a continuación, unos de los relatos: “Pienso en películas o torturas, no pensé que eso fuera una terapia, pensé que era una forma de castigo, un trato inhumano y degradante” (GF2, participante 6).

Conocimientos

Ninguno de los participantes del grupo de población general reconoció las siglas TECAR (transferencia energética capacitiva y resistiva), pero todos habían oído sobre el procedimiento con el término electrochoques. Respecto al término “terapia electroconvulsiva”, algunos participantes lo asimilaban con los procedimientos que se realizan en reanimación y en electroterapia.

Las fuentes de conocimiento en este grupo provenían del cine. Los participantes manifestaron que la TEC se utilizaba en situaciones de tortura, como castigo, como forma de obtener información o para calmar a alguien muy violento. Una de las participantes refirió que se imaginaba que la aplicación se realizaba en sillas eléctricas como en las de las prisiones.

Cuando contrastaron su uso con otras alternativas de tratamiento como las farmacológicas, los entrevistados refirieron que la experiencia con la TEC era incierta, no había estudios que la avalaran y se encontraba en fase de experimentación “eso no se lo han terminado de inventar” (GF2, participante 6).

Este grupo dijo desconocer la necesidad de consentimiento para la aplicación de TECAR y los participantes creían que se hacía en contra de la voluntad del paciente “por eso toca amarrarlo, tiene que ceder la voluntad” (GF2, participante 4). Además, manifestaron que tenía múltiples efectos adversos como pérdida de memoria, de conocimiento y de habilidades motoras; que afectaba las funciones del cerebro, y que producía Parkinson y efectos permanentes en el estado mental.

Actitudes

Para la población general, el TECAR generó actitudes de rechazo, aunque los participantes más jóvenes manifestaron actitudes más positivas e incluso la opción de recibir este tratamiento después de tener más información al respecto. Las actitudes negativas se asociaban con considerarlo un procedimiento invasivo, incluso, un participante afirmó que los electrodos se colocaban directamente en el cerebro.

Los participantes dijeron que considerarían su uso solo si la enfermedad es recurrente, si habían intentado otras opciones o si no habían soluciones farmacológicas “en caso extremo que ya no haya cómo manejarlo pues sería la única opción que uno lo utilizaría o por lo menos yo lo utilizaría” (GF1, participante 2).

Médicos especialistas

“Si tuviera un psiquiatra que me dijera que necesito TEC, aun siendo médico quedaría con muchas dudas” (GF5, participante 5).

Conocimiento

Todos conocían el término TEC y la mayoría habían tenido contacto con esta, ya fuera en pregrado, posgrado o como especialistas. En el caso de los anestesiólogos, algunos habían asistido a sesiones. Los que habían tenido mayor contacto con el procedimiento lo definieron como un estímulo eléctrico controlado a nivel cerebral. Uno de los especialistas equiparó el proceso con el de cardioversión. No todos creían que la TECAR pudiera curar a los pacientes, siendo para ellos una forma de disminuir los síntomas o mejorar calidad de vida. Dos de los participantes dijeron saber que se trataba de una práctica que está en desuso, que es retrógrada y arcaica, mientras que uno reportó que falta investigación en el campo.

A pesar de tener algún tipo de contacto con la TEC, los entrevistados reclamaron por más información sobre su funcionamiento, indicaciones y contraindicaciones. Como en algunos casos el contacto se dio al presenciar una sesión, la forma en que esta se haya realizado moldeó sus percepciones. Es así como uno de los participantes refirió haber presenciado un procedimiento sin anestesia y por lo tanto pensaba que esa era la forma en que se realizaba.

Los médicos especialistas nombraron como indicaciones para su uso depresión, enfermedad de Parkinson, parafrenia, bipolaridad y esquizofrenia; nunca como primera opción, sino como alternativa ante la refractariedad. Como posibles efectos adversos mencionaron rhabdmiolisis, hiperkalemia, falla renal, alteración del ritmo cardiaco, cambios de personalidad y destrucción neuronal.

Actitudes

Frente a la posibilidad de que un familiar o ellos mismos necesitaran TEC, casi ninguno se rehusaría. Sin embargo, adoptaron una posición ambivalente al respecto, ya que condicionaban su realización. Se refirió que la aceptación del procedimiento dependería de que se hayan sopesado los riesgos y beneficios, por lo que en una situación real harían una búsqueda de literatura y pedirían una segunda opinión.

El único especialista que manifestó directamente que ni a él ni a su familiar lo “convencerían” para la realización de TECAR esgrimió como argumentos los documentales patrocinados por los grupos de antipsiquiatría:

“La terapia electroconvulsiva, el choque insulínico y la ritalina, es un grupo muy poderoso, hay un documental en Internet

[...] La psiquiatría: industria de la muerte [...]. Es realmente devastador. Muestra la historia de la psiquiatría y como en los diferentes congresos [...], ha habido intereses muy poderosos de ciertos sectores para proponer ciertas técnicas y ciertas terapias [...] de determinados medicamentos, entonces desde ahí yo no estoy muy seguro. Digamos que para mí eso es suficiente para decir no me interesa la terapia electroconvulsiva, no me interesa el tema”(GF5, participante 6).

Psiquiatras

“La literatura dice que la tasa de recuperación es de 70 a 90% con TEC y ahí es donde me planteo por qué no hacemos más uso de la terapia electroconvulsiva? [...] Uno no sabe por qué no se usa más” (GF7, participante 3).

En mayor o menor medida, todos los psiquiatras habían tenido contacto con la terapia electroconvulsiva. Solo 1 de los 11 participantes manifestó no tener ninguna experiencia. Los especialistas con mayor experiencia contrastan los primeros tratamientos que presenciaron en condiciones muy básicas y sin anestesia respecto al manejo que se realiza en la actualidad. Algunos de los entrevistados refirieron no darle prelación a estas terapias, pero más que por desconocimiento, por preferencia del manejo farmacológico.

Los entrevistados demandaron para ellos y sus colegas más información:

“En general, los psiquiatras conocemos poco de la terapia electroconvulsiva, porque no es uno de los temas que se hablan en la residencia, tampoco es uno de los temas que se hablan en los simposios, ni en los congresos; y eso hace que nuestro conocimiento sea limitado” (GF7, participante 3).

Los psiquiatras entrevistados aceptarían el uso de TEC en el caso de que ellos o sus familiares la requirieran; el efecto adverso que más les preocuparía sería a nivel cognitivo, pero reconocieron la reversibilidad del mismo. Sólo 1 de los 11 psiquiatras se negó a su uso personal o familiar. Esta persona era la que tenía menos experiencia en su uso.

Al finalizar la discusión, los psiquiatras participantes aportaron ideas para manejar el estigma y la percepción negativa:

“La experiencia directa del paciente [...] que con éxito ha podido dar su experiencia y eso [...] convence a los pacientes que pueden estar necesitando el procedimiento” (GF7, participante 1).

“Hablarles de otros casos anteriores. Yo tengo experiencia con estos pacientes y he visto los resultados” (GF7, participante 3).

Discusión

Esta investigación muestra cómo en los tres grupos estudiados existe, en general, un desconocimiento sobre la TEC y el grado del mismo cambia según la población. Es así como en los grupos de población general el desconocimiento es casi completo y la única fuente de la escasa información corresponde a las descripciones desactualizadas e inexactas de las películas. Hallazgos similares han sido reportados en otros estudios realizados también en población general (20,21,34,50).

En el caso de los médicos no psiquiatras, el grado de conocimiento es comparativamente mayor, aunque sigue siendo insuficiente y es derivado en su mayoría de las experiencias directas con el procedimiento, lo cual también es descrito por Gazdag *et al.* (28) y Gazdag *et al.* (36). En este grupo, los movimientos antipsiquiatría empiezan a tener un efecto en los conocimientos y en las actitudes.

Por último, en el grupo de psiquiatras, aunque el conocimiento sobre el tema es mayor, se considera que la información y formación no son suficientes en ningún nivel de educación.

Los resultados también señalan una actitud hacia el procedimiento que cambia según la población: en el grupo de población general el rechazo es casi unánime, en el de médicos no psiquiatras hay una actitud ambivalente en cuanto a una aceptación condicionada y en el de psiquiatras existe una aceptación del procedimiento y reconocimiento de sus ventajas y beneficios. Al igual que lo reportado por Alevizos *et al.* (35), Gazdag *et al.* (36) y Gazdag *et al.* (42), en estas últimas dos poblaciones se hizo evidente que a mayor experiencia con el procedimiento mayor es la aceptación.

Gran parte de los psiquiatras del presente estudio han sido testigos del cambio en la TEC tras su implementación con anestesia y relajación. Llama la atención que, a pesar de reconocer su utilidad, los expertos prefieren los tratamientos farmacológicos. Es decir, de alguna forma comparten la idea con los demás grupos analizados de ver el uso de la TEC solo como último recurso. Esta tendencia de los psiquiatras ya ha sido reportada en la literatura (37,39,40).

Los hallazgos antes expuestos y vistos en conjunto sugieren que la actitud hacia el procedimiento es mejor a mayor conocimiento, lo cual también se ha reportado en otras investigaciones (23,26). Asimismo sugieren que una actitud positiva hacia el procedimiento no necesariamente conlleva a una mayor prescripción del mismo (39,40).

Basados en estos hallazgos y en las investigaciones que han mostrado un efecto positivo de actividades educativas sobre los conocimientos y las actitudes hacia la TEC (32-34), se considera que el proceso de desestigmatización se debe basar en una mayor y mejor información. Respecto a la población general, los objetivos educativos deben dirigirse hacia los procedimientos de aplicación y los riesgos asociados.

Con respecto a los pacientes y familiares, a pesar de que la investigación no los incluyó, se considera que la optimización del proceso de información previo y posterior al procedimiento entre todos los involucrados, la objetivación de los efectos sobre la memoria y el trabajo conjunto entre paciente, familia y personal de salud es el eje fundamental tanto para los resultados clínicos como para la mejora de la experiencia del paciente y su familia.

En el caso de los médicos, el entrenamiento teórico-práctico en la TEC juega un rol importante para incrementar el conocimiento y disminuir las actitudes negativas. Dado que la realización de TEC depende del manejo coordinado por parte de psiquiatras y anestesiólogos, es muy importante que los esfuerzos por mejorar los conocimientos se enfoquen en ambas especialidades. Muchas veces la presencia de distorsiones y mitos respecto a la TEC en los médicos puede ser un impedimento para la implementación más amplia del procedimiento.

Los psiquiatras expresaron la necesidad de mejorar la educación y el entrenamiento, aunque la mayoría de los que participaron en este estudio tenían conocimientos sobre la TEC. A pesar de que no hay estudios al respecto en Colombia, la mayoría de los psiquiatras reportaron no haber recibido una formación en el área. Esto fue descrito en Canadá por Patry *et al.* (54), quienes investigaron la enseñanza de TEC en los centros proveedores de salud —encargados en gran medida de la formación de los especialistas médicos— y encontraron que la mayoría de ellos no tenían un programa específico de formación en esta técnica para los residentes, que su aprendizaje era principalmente vicarial y sin correlación teórica y que la supervisión de dichos procedimientos era escasa. Este hecho podría tener un rol importante en las actitudes negativas, el poco conocimiento por parte de algunos psiquiatras y el poco uso que se le da a la terapia en contraste con sus indicaciones, por lo que lleva a considerar la

implementación de un entrenamiento estándar en TEC durante la residencia de psiquiatría. Los psiquiatras entrevistados estuvieron de acuerdo con esta posibilidad.

Para terminar, es necesario incluir en investigaciones futuras a pacientes que hayan recibido TEC y a sus familiares, esto con el fin de conocer su experiencia, sus actitudes y sus conocimientos respecto al tratamiento.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio de grupos focales, llevado a cabo en población general, médicos especialistas y psiquiatras, muestran cómo a mayor conocimiento sobre la TEC, la percepción de la misma es mejor. Además, se señala que existe información escasa y distorsionada sobre el procedimiento, lo que se convierte en una barrera para su implementación.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Este artículo contó con la aprobación y financiación de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana.

Agradecimientos

A los médicos especialistas, psiquiatras y población general que participaron en el estudio.

Referencias

1. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J.* 2007;100(5):494-8. <http://doi.org/bt5mzv>.
2. Posada J, Aguilar S, Mahaña C. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio nacional de salud mental. Colombia, 2003. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2004;33(3):241-62.
3. Gazdag G, Baran B, Bitter I, Ungvári GS, Gerevich J. Regressive and intensive methods of electroconvulsive therapy: a brief historical note. *J ECT.* 2007;23(4):229-32. <http://doi.org/bxswq3>.
4. Cameron DE. Production of differential amnesia as a factor in the treatment of schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 1960;1:26-34. <http://doi.org/b2xfjv>.
5. Shoor M, Adams FH. The intensive electric shock therapy of chronic disturbed psychotic patients. *Am J Psychiatry.* 1950;107:279-82. <http://doi.org/cmfw>.
6. Rothschild D, Van Gordon DJ, Varjabedian A. Regressive shock therapy in schizophrenia. *Dis Nerv Syst.* 1951;12(5):147-50.
7. Daniel WF, Crovitz HF. Recovery of orientation after electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;66(6):421-8. <http://doi.org/cpmn5j>.
8. Moscrip TD, Terrace HS, Sackeim HA, Isanby SH. A primate model of anterograde and retrograde amnesia produced by convulsive treatment. *J ECT.* 2004;20(1):26-36.
9. Bergsholm P. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: a reevaluation of the review by Rose *et al* on memory loss after electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2012;28(1):27-30. <http://doi.org/f3wqqc>.
10. Watts BV, Groft A, Bagian JP, Mills PD. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. *J ECT.* 2011;27(2):105-8. <http://doi.org/frzn7z>.
11. Glass RM. Electroconvulsive therapy: Time to bring it out of the shadows. *JAMA.* 2001;285(10):1346-8. <http://doi.org/b72mjx>.

12. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000076. <http://doi.org/bxbmkj>.
13. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808. <http://doi.org/bdsphk>.
14. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*. 2004;20(1):13-20.
15. Sienaert P. What we have learned about electroconvulsive therapy and its relevance for the practising psychiatrist. *Can J Psychiatry*. 2011;56(1):5-12. <http://doi.org/cmzf>.
16. Oudman E. Is electroconvulsive therapy (ECT) effective and safe for treatment of depression in dementia? A short review. *J ECT*. 2012;28(1):34-8. <http://doi.org/cm2f>.
17. Rapoport MJ, Mamdani M, Herrmann N. Electroconvulsive therapy in older adults: 13 years trends. *Can J Psychiatry*. 2006;51(9):616-9. <http://doi.org/cm3f>.
18. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess*. 2005;9(9):1-156. <http://doi.org/cm4f>.
19. Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva. Pamplona; 1999.
20. Cyrzyk T. Electroconvulsive therapy: why it is still controversial. *Ment Health Pract*. 2013;16(7):22-7. <http://doi.org/cm5f>.
21. Golenkov A, Ungvari GS, Gazdag G. Public attitudes towards electroconvulsive therapy in the Chuvash Republic. *Int J Soc Psychiatry*. 2012;58(3):289-94. <http://doi.org/dgzrrx>.
22. Bustin J, Rapoport MJ, Krishna M, Matusevich D, Finkelsztin C, Strejilevich S, et al. Are patients' attitudes towards and knowledge of electroconvulsive therapy transcultural? A multi-national pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(5):497-503. <http://doi.org/bbpn68>.
23. Byrne P, Cassidy B, Higgins P. Knowledge and attitudes toward electroconvulsive therapy among health care professionals and students. *J ECT*. 2006;22(2):133-8.
24. O'Reilly CL, Bell JS, Chen TF. Pharmacists' beliefs about treatments and outcomes of mental disorders: a mental health literacy survey. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(12):1089-96. <http://doi.org/bbpn68>.
25. Culas R, Port M, Ashaye K. Knowledge of ECT among staff of a Mental Health Service. *J ECT*. 2003;19(4):245-6.
26. Aki OE, Ak S, Sonmez YE, Demir B. Knowledge of and attitudes toward electroconvulsive therapy among medical students, psychology students, and the general public. *J ECT*. 2013;29(1):45-50.
27. Clothier J, Freeman T, Snow L. Medical Students attitudes and knowledge about ECT. *J ECT*. 2001;17(2):99-101.
28. Gazdag G, Kocsis-Ficzere N, Tolna J. Hungarian medical students' knowledge about and attitudes toward electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2005;21(2):96-9. <http://doi.org/dpbc4s>.
29. McDonald A, Walter G. The portrayal in american movies. *J ECT*. 2001;17(4):264-74.
30. Walter G, McDonald A, Rey JM, Rosen A. Medical student knowledge and attitudes regarding ECT prior to and after viewing ECT screen from movies. *J ECT*. 2002;18(1):43-6.
31. McDonald A, Walter G. Hollywood and ECT. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(3):200-6. <http://doi.org/bksjfn>.
32. Papakosta VM, Zervas IM, Pehlivanidis A, Papadimitriou GN, Papakostas YG. A survey of the attitudes of Greek medical students toward electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2005;21(3):162-4. <http://doi.org/cnzt4x>.
33. James BO, Omoaregba OJ, Igberase OO, Olotu SO. Unmodified electroconvulsive therapy: changes in knowledge and attitudes of Nigerian medical students. *Afr Health Sci*. 2009;9(4):279-83.
34. Dawood E, Selim A, Khalil A. Electroconvulsive therapy: Effect of an educational experience on nursing students' knowledge and attitudes. *J Nurs Edu Pract*. 2013;3(9):123. <http://doi.org/cmhn>.
35. Alevizos B, Zervas IM, Hatzimanolis J, Alevizos E. Attitudes of greek nonpsychiatrist physicians toward electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2005;21(3):194-5. <http://doi.org/cddj3r>.
36. Gazdag G, Molnár E, Ungvari GS, Iványi Z. Knowledge of and attitude toward electroconvulsive therapy: a survey of Hungarian anesthesiology residents. *J ECT*. 2009;25(2):113-6. <http://doi.org/c7rh7w>.
37. Hermann RC, Ettner SL, Dorwart RA, Hoover CW, Yeung E. Characteristics of psychiatrists who perform ECT. *Am J Psychiatry*. 1998;155(7):889-94. <http://doi.org/cmhp>.
38. Dauenhauer LE, Chauhan P, Cohen BJ. Factors that influence electroconvulsive therapy referrals: a statewide survey of psychiatrists. *J ECT*. 2011;27(3):232-5. <http://doi.org/bfnzfd>.
39. Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT. Discrepancy between opinion and attitude on the practice of ECT by psychiatrists specializing in old age in the Netherlands. *J ECT*. 2004;20(1):37-41.
40. Martin F, Elworthy T. Scottish psychiatrists' attitudes to electroconvulsive therapy: Survey analysis. *Psychiatrist*. 2013;37(8):261-6. <http://doi.org/cmhs>.
41. Vocke S, Bergmann F, Chikere Y, Loh N, Grözinger M. Electroconvulsive therapy as viewed by German psychiatrists: A comparison of 3 subgroups. *J ECT*. 2015;31(2):110-3. <http://doi.org/f7dr3q>.
42. Gazdag G, Zsargó E, Kerti KM, Grecu IG. Attitudes toward electroconvulsive therapy in Romanian psychiatrists. *J ECT*. 2011;27(3):e55-6. <http://doi.org/b47ztj>.
43. Walter G, Rey JM, Starling J. Experience, knowledge and attitudes of child psychiatrists regarding electroconvulsive therapy in the young. *Aust N Z J Psychiatry*. 1997;31(5):676-81. <http://doi.org/bc6xbx>.
44. Ghaziuddin N, Kaza M, Ghazi N, King C, Walter G, Rey JM. Electroconvulsive therapy for minors: experiences and attitudes of child psychiatrists and psychologists. *J ECT*. 2001;17(2):109-17.
45. James BO, Inogbo CF. Implementing modified electroconvulsive therapy in Nigeria: current status and psychiatrists' attitudes. *J ECT*. 2013;29(2):e25-6. <http://doi.org/cmht>.
46. Chakrabarti S, Grover S, Rajagopal R. Perceptions and awareness of electroconvulsive therapy among patients and their families: a review of the research from developing countries. *J ECT*. 2010;26(4):317-22. <http://doi.org/brfgmw>.
47. Rajagopal R, Chakrabarti S, Grover S, Khehra N. Knowledge, experience & attitudes concerning electroconvulsive therapy among patients & their relatives. *Indian J Med Res*. 2012;135:201-10.
48. Rajagopal R, Chakrabarti S, Grover S. Satisfaction with electroconvulsive therapy among patients and their relatives. *J ECT*. 2013;29(4):283-90. <http://doi.org/cmhv>.
49. Grover SK, Chakrabarti S, Khehra N, Rajagopal R. Does the experience of electroconvulsive therapy improve awareness and perceptions of treatment among relatives of patients? *J ECT*. 2011;27(1):67-72. <http://doi.org/fq8fp8>.
50. Dan A, Grover S, Chakrabarti S. Knowledge and attitude of patients with psychiatric disorders and their relatives toward electroconvulsive therapy. *Indian J Psychol Med*. 2014;36(3):264-9. <http://doi.org/cmhw>.
51. Ejaredar M, Hagen B. All I have is a void: women's perceptions of the benefits and side effects of ECT. *Int J Risk Saf Med*. 2013;25(3):145-54. <http://doi.org/cmhx>.
52. Ejaredar M, Hagen B. I was told it restarts your brain: knowledge, power, and women's experiences of ECT. *J Ment Health*. 2014;23(1):31-7. <http://doi.org/cmhz>.
53. Coyne IT. Sampling in qualitative research. Purposeful and theoretical sampling: merging or clear boundaries? *J Adv Nurs*. 1997;26(3):623-30. <http://doi.org/bn92v3>.
54. Patry S, Graf P, Delva NJ, Chan P, Enns M, Gilron I, et al. Electroconvulsive therapy teaching in Canada: cause for concern. *J ECT*. 2013;29(2):109-12. <http://doi.org/cm2h>.

Fig. 1.

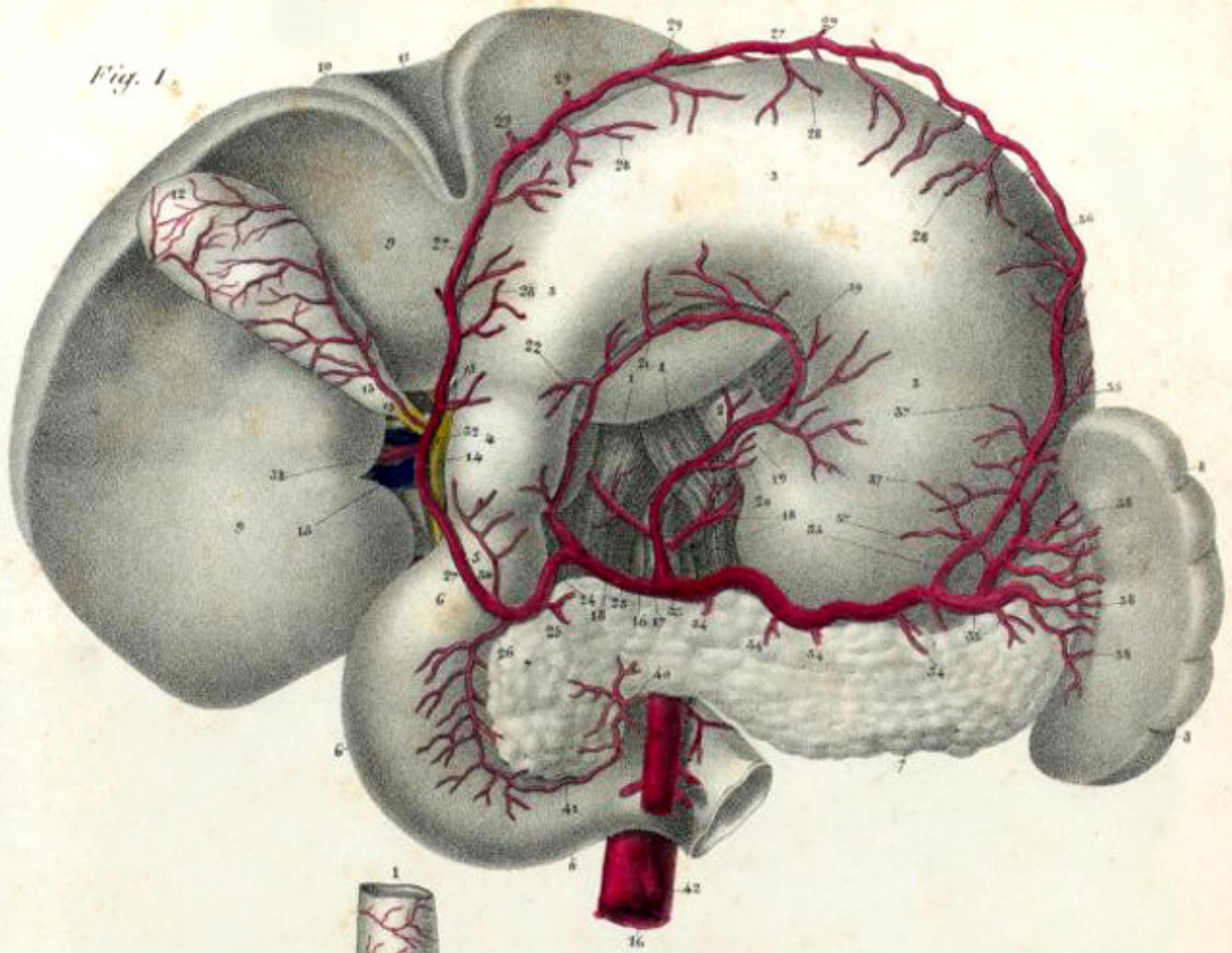
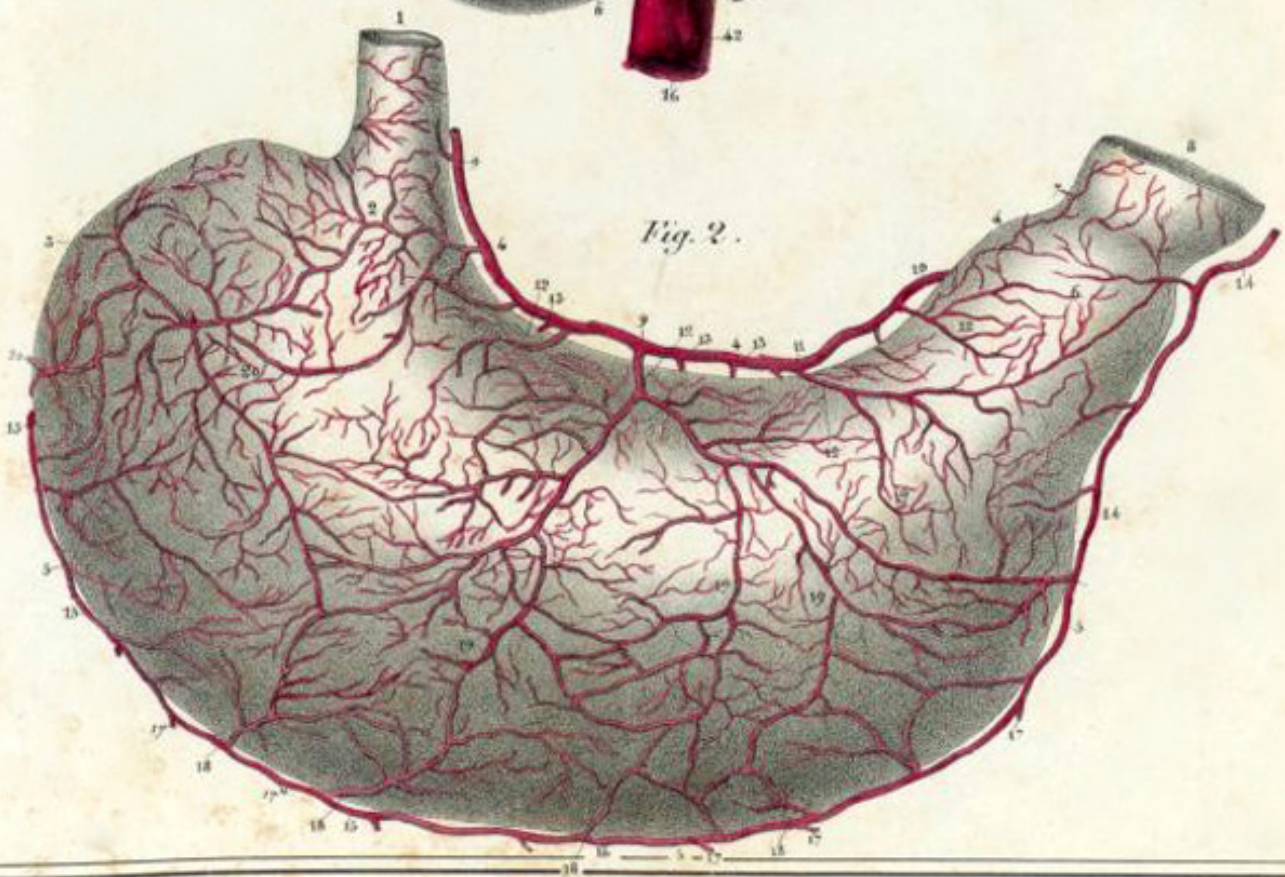


Fig. 2.



INVESTIGAÇÃO ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64408>

Identificação do estresse em trabalhadores do período noturno

Identification of stress among night shift workers

Recibido: 24/07/2017. Aceptado: 02/10/2017.

Iranise Moro Pereira-Jorge¹ • Thaís Kristine de Espíndola² • Patricia Bittencourt-Varella¹ • Taiuani Marquine-Raymundo²
Lilian Dias-Bernardo³

¹ Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde - Departamento de Terapia Ocupacional - Laboratório Reabilitação, Acessibilidade e Trabalho (LABRAT) - Curitiba - Brasil.

² Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde - Departamento de Terapia Ocupacional - Curitiba - Brasil.

³ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro - Departamento de Terapia Ocupacional - Rio de Janeiro - Brasil.

Correspondência para: Iranise Moro Pereira Jorge. Departamento de Terapia Ocupacional, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Av. Prefeito Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico. Telefone: +55 41 99917-9796. Curitiba. Brasil. Correio eletrônico: iranise@ufpr.br.

| Resumo |

Introdução. O aumento gradativo na quantidade de empresas que oferecem prestação de serviços 24 horas impacta no aumento da procura e recrutamento de sujeitos que desempenhem serviços no período da noite. O trabalho noturno provoca alterações no organismo que, associadas a situações de estresse, se manifestam através de sintomas físicos e psicológicos podendo desencadear em doenças do trabalho.

Objetivo. Identificar o nível de estresse dos trabalhadores noturnos de uma empresa responsável pelo recebimento, envio e entrega de correspondências no Brasil.

Materiais e métodos. Trata-se de um estudo transversal, quanti-qualitativo, exploratório e descritivo. Participaram 31 sujeitos, 29 homens e duas mulheres, com média de idade de 46 anos. Para coleta de dados utilizou-se uma anamnese e o Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos.

Resultados. Mesmo que a maior parte dos trabalhadores não possuía diagnóstico de estresse significativo, uma parcela considerável atribuiu ao ambiente de trabalho o aumento do estresse vivenciado. Apenas os trabalhadores que apresentaram níveis diferenciados de estresse, possuem interferência deste nas ocupações.

Conclusão. Acredita-se que medidas preventivas, no âmbito organizacional e/ou pessoal, podem ser estratégias adequadas para promoção da qualidade de vida dos trabalhadores.

Palavras-chave: Estresse Ocupacional; Trabalho; Terapia Ocupacional (DeCS).

| Abstract |

Introduction: The gradual increase in the number of companies that offer 24-hour services impacts the growing demand and recruitment of individuals to deliver these services at night. Working at night causes changes in the body that are associated with stress, which manifests through physical and psychological symptoms and may trigger work-related diseases.

Objective: The aim of this research was to identify the stress level of night workers of a company responsible for receiving, sending and delivering mail in Brazil.

Materials and methods: Cross-sectional, quantitative, qualitative, exploratory and descriptive study. Participants included 31 subjects, 29 men and 2 women, with a mean age of 46 years. For data collection, anamnesis and the Stress Symptom Inventory for Adults were used.

Results: Even though most workers are not diagnosed with significant stress episodes, a considerable portion attributed increased stress to the work environment. Only workers with different levels of stress experience interference while performing their jobs.

Conclusion: Preventive measures, both in organizational and/or personal ambits, may be adequate strategies to promote the quality of life of workers.

Keywords: Occupational Stress; Work; Occupational Therapy (MeSH).

Pereira-Jorge IM, Espíndola TK, Bittencourt-Varella P, Marquine-Raymundo T, Dias-Bernardo L. Identificação do estresse em trabalhadores do período noturno. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):327-33. Portuguese. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64408>.

Pereira-Jorge IM, Espíndola TK, Bittencourt-Varella P, Marquine-Raymundo T, Dias-Bernardo L. [Identification of stress among night shift workers]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):327-33. Portuguese. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.64408>.

Introdução

A Terapia Ocupacional estuda as ocupações, dentre elas está o trabalho (1). Castel afirma que o trabalho é a matriz da integração social, pois existe uma potente correspondência entre as formas de inserção no trabalho e de integração social (2,3). A partir disso, entende-se o trabalho como um determinante no desenvolvimento da identidade do indivíduo, que é compreendida como o processo de busca de igualdade e de distinções em relação ao outro (4,5).

O terapeuta ocupacional, na atuação junto à saúde do trabalhador, pode intervir com ações de prevenção, promoção e reabilitação, apropriando-se de vários marcos teóricos e conceitos específicos do campo da saúde do trabalhador (6).

Sendo assim, a Terapia Ocupacional apresenta-se com a possibilidade de realizar um trabalho integrado com outras ciências relacionadas à saúde, bem como pode contribuir na orientação dos trabalhadores como também na organização do trabalho (4).

Nos dias atuais, é possível notar o crescimento dos serviços 24 horas ligados ao ramo do transporte, saúde, segurança, energia e comunicações, que precisam estar sempre em atividade para conseguir atender às necessidades e interesses da população atual e que para tanto demandam um número cada vez maior de trabalhadores no período noturno (7).

Para Oliveira *et al.* (8), na atualidade, a utilização desses turnos como forma de organização do trabalho se dá principalmente por motivos como: a) questões tecnológicas: certos tipos de produtos só podem ser elaborados com alta qualidade se o processo produtivo não for interrompido; b) imposições econômicas: muitos dos maquinários utilizados nas grandes produções são de alto custo, e é a partir do seu funcionamento contínuo que gera lucros à empresa; c) necessidade de atendimento à população: desejos e necessidades da sociedade atual. Desta forma, estes desejos e necessidades levam a uma sociedade de consumo desenfreado, que podem contribuir para o adoecimento da classe trabalhadora. Antunes relata que o sistema capitalista vem moldando uma diferente forma de trabalho denominada de “trabalho precário”, visando formas econômicas, políticas e ideológicas do predomínio burguês (3).

Ao pensar nos trabalhadores noturnos, é preciso entender que o seu corpo vivenciará uma fase de ajustamentos, pois a natureza humana é diurna. Estes ajustes estão ligados a modificações orgânicas na temperatura, nos hormônios, na mente, na sua conduta e no desempenho. Levando em conta os efeitos do trabalho noturno na saúde do trabalhador, destaca-se o sono, sendo este considerado como elemento vital e regenerador, responsável pela conservação do estado de vigília, restabelecendo os ritmos biológicos e, assim, todo o corpo dos desgastes sofridos no dia-a-dia (8,9).

Nesse contexto, se fazem necessárias discussões acerca da tolerância ao trabalho noturno. Fischer *et al.* (10) destacam algumas diferenças individuais que podem influenciar na tolerância do trabalho noturno, considerando como principais fatores: idade, sexo, aptidão física, hábitos de sono, algumas características de personalidade (introversão/extroversão), característica do sistema circadiano matutino/vespertino, reatividade psicofisiológica, respostas aos estímulos externos que são extremamente importantes, pois o organismo não se comporta à noite como se comporta de dia.

Em relação aos problemas advindos do trabalho noturno, Akerstedt *et al.* (11) contribuem relatando que esse pode culminar na redução da participação em atividades ou responsabilidades familiares importantes, como por exemplo, estar presente no horário das refeições junto com a família, dividir afazeres domésticos, acompanhar a evolução acadêmica dos filhos, bem como comparecer em eventos escolares.

Em relação às questões de saúde, o processo de trabalho noturno pode gerar distúrbios como: irritabilidade, estresse, sonolência de dia, sensação de ressaca e mau funcionamento do aparelho digestivo, o que, em médio e longo prazo, irão refletir em enfermidades nos sistemas: gastrointestinal, cardiovascular e nervoso (12-15). De acordo com Fischer (16) e Rotenberg *et al.* (17), estes distúrbios estão associados à inversão contrária do processo de sono e vigília, inerente ao trabalho noturno. Bem como o ciclo circadiano é afetado por este regime de trabalho acarretando consequências negativas (18).

Especificamente em relação ao estresse, Calais *et al.* (19) o apresentam como um processo, tendo por objetivo a adaptação do organismo a uma condição externa ou interna que, de alguma forma esteja modificando a percepção de bem-estar vivenciada pelo sujeito. Nesse sentido, o estresse, então, pode ser apresentado destas duas maneiras, negativa (distress) ou positiva (eustress) (20).

Lipp traz que qualquer indivíduo está subordinado a uma carga de fatores geradores de estresse, que se não limitada pode levar a não resistência física e emocional (21). A mesma autora relata ainda sua proposta do “Modelo Quadrifásico do Stress”, em que são subdivididos em 4 fases: Alerta, Resistência, Quase Exaustão e Exaustão.

Na fase Alerta, o nível de estresse é considerado positivo, levando em conta que a adrenalina leva o sujeito a um estado de plenitude. Já na fase da resistência, o indivíduo, mesmo diante de fatores estressantes, tenta manter o seu equilíbrio interno (homeostase). Em um nível mais elevado, na Quase Exaustão, a intensidade do estresse contribui para o início do adoecimento. Por fim, na Fase Exaustão, o sujeito pode apresentar doenças de maior importância, como úlceras, depressão, psoríase, enfarte e outros (21).

A maneira como cada indivíduo reage a essas adaptações, depende dos agentes estressores à que ele está submetido, podendo ser de caráter interno ou externo (20,22,23).

Deste modo, o estresse ocupacional pode ser entendido como o processo de percepção e interpretação do sujeito, com relação às características de seu espaço de trabalho e a capacidade que possui de aceitá-lo (24).

Nesse contexto, a saúde do trabalhador é uma relevante esfera de atuação para o terapeuta ocupacional, uma vez que sua intervenção alcança o sujeito que está passando por situações de sofrimento e ou adoecimento no trabalho e pode desenvolver ações na organização de trabalho (18,25). Rodrigues *et al.* contribuem relatando que “a atividade de trabalho se apresenta como a demanda da intervenção, o meio de tratamento, de forma a ajustá-la às possibilidades e potencialidades do trabalhador” (6, p.223). Sendo assim, o objetivo do presente artigo foi identificar o nível de estresse dos trabalhadores do período noturno em uma empresa responsável pela execução do sistema de envio e entrega de correspondências. Pois a identificação é a primeira etapa de uma possível ação do terapeuta ocupacional no contexto laboral.

Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa quali-quantitativa exploratória, de caráter descritivo transversal. O estudo de campo foi realizado com os trabalhadores, do setor de Triagem, de uma empresa responsável pela execução do sistema de envio e entrega de correspondências no Brasil, que oferece serviços 24 horas.

Inicialmente, foi realizada uma palestra na empresa para conscientização dos objetivos investigados. O setor de triagem é composto por 70 trabalhadores, sendo que 35 destes realizavam o expediente no período noturno. A amostra por conveniência foi composta por 31 participantes, do total de trabalhadores do período noturno, uma vez que 04 não quiseram participar da pesquisa.

A participação foi voluntária e os trabalhadores assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme resolução brasileira nº 466 de 12 de dezembro de 2012 (26). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná, sob o parecer nº 309 055.

Os instrumentos utilizados para a coleta de dados foram: um roteiro de entrevista para caracterização da amostra e investigação de relatos sobre a percepção do estresse e o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos – ISSL (21). No roteiro de entrevista, foram investigados dados demográficos, histórico ocupacional, perguntas sobre afastamento do trabalho e sobre a percepção do estresse. Este instrumento também questionou sobre o desempenho dos trabalhadores em quatro ocupações, sendo elas: atividade de vida diária (itens: alimentação e comer), descanso e sono, lazer e participação social (1).

Na sequência, foi aplicado o instrumento padronizado de avaliação denominado Inventário de Sintomas de Stress para Adultos – ISSL, validado por Lipp e Guevara (21). Em sua aplicação, é possível obter a existência de diagnóstico positivo para estresse, definir em que fase de estresse o participante se encontra (alerta, resistência, quase exaustão [fase prodromica do adoecimento] e exaustão) e se este estresse pode apresentar sintomas de natureza somática (37 itens relacionado ao físico) ou de origem psicológica (19 itens relacionado ao mental) (21).

A coleta dos dados foi realizada, no próprio local de trabalho, em horário definido pelo participante. A duração média das entrevistas foi de 45 minutos.

A análise e sistematização dos dados foram feita em três etapas: a primeira, com auxílio do Software Microsoft EXCEL para descrever o perfil dos participantes; a segunda constituiu-se da análise estatística descritiva (quantitativa) das respostas do ISSL, da qual seguiu as orientações dos autores em relação aos dados; e por fim os dados qualitativos, subsidiaram as categorias do ISSL (21).

Resultados

No setor de Triagem, para operacionalização de suas atividades laborais, os funcionários executam prioritariamente as seguintes tarefas: receber os malotes dos diversos centros de distribuição de coleta; ligar, programar e alimentar as máquinas que triam as correspondências; e, separar manualmente aquelas que não passaram pela leitura da máquina.

Dos 31 operadores de Triagem de Transbordo, 29 eram do sexo masculino, a maioria é casado e com filhos. A escolaridade, mais representada pelo ensino médio completo (pré-requisito para concorrer à vaga na empresa) e alguns estavam cursando ou já tinham concluído o ensino superior. A média das idades foi de 46 anos e mais da metade dos participantes trabalhava no turno noturno há mais de sete anos. A caracterização da amostra está representada na Tabela 1.

Para os trabalhadores do período noturno, há três diferentes possibilidades de cumprimento da carga horária de trabalho: das 20h às 4h, das 22h às 6h e/ou das 23h às 7h. Existem pausas para descanso e lanche e ainda, a cada 1 hora de trabalho, há direito a 15 minutos de pausa; e, a cada 4h trabalhadas, a pausa pode ser de 1 hora.

Dos entrevistados, 29% apresentaram motivos de doença que os levaram a períodos de absenteísmo superior a 15 dias. Estes são decorrentes de: lombalgia, fibromialgia, artrose, câncer de próstata, trombose, varizes, depressão, outras doenças arteriais e conjuntivite viral.

Nesta pesquisa, ainda foram investigadas as possíveis relações entre o trabalho noturno e seus impactos em ocupações significativas, tais como: a alimentação e comer, descanso e sono, lazer e participação social (Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Média de idade				
46 anos				
Gênero (%)				
Feminino			Masculino	
6.0			94.0	
Estado civil (%)				
Solteiro (a)			Casado (a)	
25.0			75.0	
Média de filhos				
1.7				
Escolaridade (%)				
Ensino médio completo *	Ensino superior incompleto †			Ensino superior completo ‡
71.0	19.0			10.0
Tempo de trabalho no período noturno (em anos) (%)				
Inferior a um	De 1 a 3	De 3 a 7	De 7 a 12	De 12 a 15
9.6	22.5	3.2	32.2	32.2

* No Brasil, corresponde a 11 anos de estudo.

† No Brasil, corresponde a mais 11 anos de estudo.

‡ No Brasil, corresponde a uma média de 15 anos de estudo.

Fonte: Elaboração própria dos autores.

Tabela 2. Trabalho noturno e ocupações.

Ocupação	Resultados (%)	
Alimentação	Consideram regular	64.5
	Consideram irregular	22.5
	Aumento de peso	12.9
Descanso e sono (horas)	< 4h	3.2
	Até 4h	12.9
	Até 5h	19.3
	Até 6h	32.2
	Até 7h	16.1
	Até 8h	16.1
Lazer	Desempenham atividades	58.0
	Não desempenham	41.0
Participação Social	Não afetou	61.3
	Afetou	38.7

Fonte: Elaboração própria dos autores.

A maioria dos trabalhadores relatou conseguir manter uma alimentação regular mesmo trabalhando no turno noturno. Somente 12.9% dos entrevistados relataram aumento de peso. No entanto, é importante ressaltar esse dado, uma vez que a obesidade é uma das prioridades de saúde pública e pode influenciar diretamente na capacidade funcional das pessoas com possíveis impactos

no desempenho laboral. Um desses participantes atribui uma relação entre a mudança de turno do trabalho e sobrepeso, assim se expressando:

“Passei a comer mais lanches, acho que seria bom se tivéssemos alguma palestra sobre alimentação saudável” (entrevistado 30).

Ao investigar a ocupação “Descanso e Sono”, foi observado que o prejuízo aparece para aqueles que possuem filhos mais jovens e que dependem diretamente do cuidado dos pais. A alteração do sono é diretamente referida na fala a seguir:

“O sono é interrompido várias vezes no dia para realizar compromisso com os filhos” (entrevistado 02).

Ademais, há queixas relacionadas ao barulho vindo da rua e da luz natural que ilumina os ambientes domésticos. Apesar de mais de 60% dos trabalhadores relatarem acima de 6 horas de sono, eles não são feitos ininterruptamente.

Considerando o lazer, 41% dos entrevistados relataram não desempenhar atividades prazerosas ou hobbies, por falta de tempo e cansaço excessivo durante o dia. Muitos aproveitam o tempo livre para realizar outra ocupação: descanso e sono. As falas são claras, como expressa um dos participantes:

“No tempo livre que eu tenho, prefiro dormir” (entrevistado 15).

Nesta pesquisa, de forma positiva, a maioria (61.3%) dos trabalhadores relatou que o trabalho noturno não interfere no relacionamento familiar e 58% dos entrevistados relataram que se envolvem nas seguintes atividades prazerosas, que consideradas de lazer, tais como: pescar, andar de bicicleta, ir ao parque, sair com amigos, jogar vídeo game, tocar instrumento musical e jogar futebol. Um dos participantes relata:

“No meu tempo de lazer eu vou ao parque com meus filhos, tento parar e relaxar” (entrevistado 09).

Para aqueles (38.7%) que acreditam na associação entre trabalho noturno e alterações na participação social, os fatores mais citados foram: irritabilidade por conta do cansaço físico, a falta de tempo para sair com os filhos, desencontro com o cônjuge e a falta de diálogo.

Em relação aos resultados obtidos pela aplicação do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos – ISSL (21) foi possível constatar que a maioria dos participantes possui diagnóstico negativo para o estresse. Porém, uma parcela considerável (41.9%) apresentou o diagnóstico positivo (Tabela 3).

Apesar de o instrumento apontar que 58.1% dos participantes apresentaram resultados negativos para o estresse, a maioria dos participantes (54.1%) durante a entrevista relatam que se percebem como estressados dentro do ambiente de trabalho, assim se expressando:

“O que me estressa aqui é o ar quente e o barulho que as máquinas fazem” (entrevistado 20).

Dos participantes que apresentaram resultados positivos para o estresse pelo ISSL, a maioria possui entre 23 e 40 anos e alguns (19.3%) executam, além da atividade laboral, obrigações escolares, o que pode sobrecarregar o participante e contribuir para aumentar ou gerar sintomas de estresse.

Tabela 3. Avaliação do estresse.

Avaliação do estresse	Resultados	
Diagnóstico	Positivo	41.9
	Negativo	58.1
Fases de estresse avaliadas	Alerta	15.3
	Resistência	61.5
	Quase-exaustão	23.0
	Exaustão	0.0
Sintomas físicos e psicológicos	Físico	58.0
	Psicológico	19.3
	Físico-Psicológico	6.4
	Sem resposta	16.4

Fonte: Elaboração própria dos autores.

Observou-se que os trabalhadores que possuem um tempo entre 1 e 7 anos de trabalho no período noturno são os que apresentam os maiores níveis de estresse, se comparados aos que já possuem acima de 8 anos nesse turno.

Nesta pesquisa, verificou-se que os sintomas de estresse apareceram, em sua maioria (58%) por meio de sintomas físicos (mão e pés frios; boca seca, hipertensão e cansaço), seguidos de 19.3% dos participantes com a autopercepção para os sintomas de origem psíquica (irritabilidade excessiva e perda do senso de humor). Somente 6.4% percebem um equilíbrio entre sintomatologia somática e psicológica. Dos entrevistados, 16.1% não responderam a esse questionamento.

No grupo de participantes com diagnóstico positivo para o estresse, verificou-se, em relação às fases de estresse, que o maior percentual de trabalhadores se encontra na fase da resistência (61.9%), seguido pela quase-exaustão (23%) e fase alerta (15.3%). Nenhum participante se enquadrava na fase da exaustão.

Na fase da resistência, os trabalhadores normalmente tentam manter sua homeostase, mesmo diante de fatores estressantes, sejam eles originários da própria organização do trabalho ou pelas condições de espaço físico, material, assim como pelas condições térmicas, acústicas e de iluminação. Nas entrevistas com os participantes, há relatos de uma organização do trabalho marcada pela pressão de superiores para a realização da tarefa no menor tempo possível, desrespeito entre colegas, relacionamento não saudável entre os pares, comprometimento na execução das metas, irresponsabilidade e sobrecarga de trabalho. Um dos entrevistados assim se expressa:

“Tenho uma dificuldade de relacionamento com os demais, parece que não se importam um com o outro, e ainda se falta alguém, sobrecarrega quem vem” (entrevistado 22).

Em 64% das entrevistas, o fator mais relacionado ao aumento de estresse no ambiente de trabalho foi o relacionamento entre os colegas de trabalho.

Um dos participantes destaca que:

“Uma sugestão que eu poderia dar, é que sejam feitas adaptações ou até mesmo uma nova reestruturação de layout, acho que ajudaria no processo de trabalho” (entrevistado 21).

Ademais, as medidas preventivas em relação aos sinais e sintomas, seja no âmbito organizacional ou pessoal, podem ser elaboradas para

que os trabalhadores não alcancem à fase de Quase-Exaustão, que se caracteriza como o início do adoecimento, bem como contribuem para ações promotoras da saúde desses trabalhadores.

Discussão

A prática profissional do terapeuta ocupacional no campo da saúde e trabalho contempla ações de prevenção, promoção e reabilitação. Deste modo ao adequar-se aos pressupostos teóricos e conceitos do campo da saúde do trabalhador, o terapeuta ocupacional sistematiza o seu trabalho de acordo com as diretrizes da Política Nacional de Segurança e Saúde do Trabalhador (PNSST) (6). Nesse âmbito, justifica-se a relevância de se detectar fatores que possam interferir no desempenho da atividade laboral, bem como possíveis implicações na vida pessoal.

No caso de trabalhadores noturnos, os prejuízos não se restringem às funções e estruturas do corpo. Observam-se repercussões psicológicas e sociais ao indivíduo, à medida que, a partir do momento que o trabalhador é afastado, valores a ele conferidos pela sociedade e por si próprios, desaparecem e causam sentimentos de exclusão e de aflição (27).

Além disso, o trabalho noturno tende a interferir negativamente na saúde dos trabalhadores, devido à má adaptação do ritmo circadiano (28).

Na pesquisa, diversos motivos relacionados à saúde foram relatados pelos trabalhadores como os fatores causais que contribuíram para o absenteísmo. De forma semelhante, outro estudo com trabalhadores industriais do sul do Brasil (em um total de 800 trabalhadores), apontou a impossibilidade de comparecer ao trabalho estava relacionada a fatores de saúde (dores musculoesqueléticas, problemas dentários, acidentes de trabalho, entre outros). Nota-se que o risco de absenteísmo foi maior em trabalhadores dos turnos matutino (de 5h50min a 14h20min) e noturno (22h27min às 6h), entretanto, o percentual (16.6%) encontrado pelos autores é inferior ao presente estudo (29).

Nesse tipo de trabalho, algumas alterações podem ser observadas no cotidiano desses trabalhadores, tais como: modificações na alimentação, no padrão do sono e na participação social. De forma positiva, essa pesquisa identificou poucos participantes que tiveram limitações para desempenhar essas ocupações. Todavia existe o risco de o trabalhador noturno vivenciar maior isolamento social e empobrecimento do lazer (30). No entanto, de modo diferente aos achados desta pesquisa, Régis Filho cita os distúrbios gastrointestinais consequentes da falta de um horário ideal para uma boa alimentação e pela substituição do jantar por um lanche para os trabalhadores do turno noturno. Em seu estudo, os distúrbios mais frequentes descritos pelo autor foram: azia, gastrite, ulceração péptica, dispepsias (dificuldade na digestão), colites, diarreias, constipação intestinal, entre outros (31).

No que se refere ao sono, a maioria não consegue atingir o ideal de horas de sono por dia (8 horas) e a quantidade e qualidade do sono (cerca de 65% relatam distúrbios do sono) apresentam-se prejudicadas. A duração e/ou qualidade precária do sono impacta nas habilidades físicas e cognitivas do indivíduo, nas relações do ambiente familiar e social, na disposição para o trabalho, o que, indiretamente, impacta na execução do trabalho (30). Outrossim, contribui para a redução da produtividade e aumenta os riscos relacionados às atividades que exigem maior segurança (7).

Verifica-se que em situações onde os trabalhadores se apresentam com estresse, estudos apontam que os mesmos necessitam de maior descanso, também se percebe agravos no isolamento social e o empobrecimento do lazer (9,32). Estas situações não são identificadas na atual pesquisa.

Ainda em relação a esta pesquisa, nota-se que os trabalhadores que possuem entre 1 a 7 anos de trabalho são os que apresentam maiores níveis de estresse. Esse resultado apresenta uma realidade diferente do estudo de Versa *et al.*, que destaca que “o grupo de profissionais mais jovens são mais resistentes aos ambientes de trabalho estressantes” (33, p81).

Semelhante aos achados da presente pesquisa que aponta a menor percepção do estresse em relação ao tempo de trabalho na organização, um estudo com engenheiros mostra correlação positiva entre o valor da experiência de trabalho, da autoeficácia e da capacidade para o enfrentamento dos estressores no trabalho (34).

Os trabalhadores do período noturno passam por um processo de adaptação do organismo a mudança do ritmo circadiano podendo apresentar um desequilíbrio em seu ritmo biológico, condicionando o organismo a esforços de ajustamento que conduzirão a situações de desgaste na saúde e na vida social, e com o passar do tempo o organismo se adapta a esta nova condição e volta à homeostase (34,35).

Seja com colegas, com chefia e com clientes, relacionamentos interpessoais interferem, prejudicam e acrescentam no estresse psicológico e físico dos trabalhadores. Situações como a fofoca, o modo de abordagem e de relacionamento com gestores, clientes e colegas de trabalho podem ser negativos, colaborando para o aumento do estresse (35).

Ainda aparecem como fatores que contribuem para o aumento do estresse a desorganização do ambiente, a falta de material, o barulho e a temperatura. Uma vez identificado, os próprios trabalhadores já experientes apontam para possíveis soluções que influenciariam positivamente na execução de sua atividade laboral.

Tal fala vem ao encontro do que já foi apresentado no estudo de Piccoli *et al.* (36), que defendem que implantar e manter uma adequada distribuição de trabalho (com possíveis adaptações ou até reestruturação de layout) está intimamente ligado à qualidade do trabalho, desempenho e satisfação do trabalhador, o que, consequentemente, impacta na produtividade e cumprimento de metas estabelecidas pela instituição.

No Brasil, a Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora (PNSTT) articula-se às demais políticas públicas de saúde brasileiras e consideram a transversalidade das ações em saúde do trabalhador, bem como reconhecem no trabalho um dos elementos que influenciam o processo saúde-doença dos indivíduos (37).

Sendo assim, a PNSTT relata que as ações da rede de atenção podem ser desenvolvidas por equipes multidisciplinares, em que o terapeuta ocupacional é um dos profissionais que atuam junto a essa população. Reforçando a possibilidade de atuação e desenvolvimento de ações no campo da saúde e trabalho, no ano de 2013, verificou-se que o terapeuta ocupacional está inserido em 25 dos 201 Centros de Referência em Saúde do Trabalhador no Brasil (38).

Considerações finais

As limitações deste estudo decorrem da restrição da população estudada, pois se investigou os trabalhadores do turno noturno de somente um setor da empresa. Ademais, não foram entrevistados seus superiores para identificar outros fatores que possam contribuir ou justificar as queixas relatadas e suas relações com o aumento do estresse. Mesmo com a escassez de estudos na literatura, e mesmo não tendo sido identificado que a maioria apresente diagnóstico positivo para estresse, o ambiente de trabalho e às relações entre os colegas favorecem a percepção da situação de estresse vivenciado. Aos que apresentam níveis diferenciados de estresse, há sugestões de que estas possam interferir no sono, lazer e participação social. Nesse contexto,

as medidas preventivas em relação aos sinais e sintomas, seja no âmbito organizacional ou pessoal, seriam as estratégias adequadas para promoção da qualidade de vida dos trabalhadores.

Conflito de interesses

Nenhum declarado pelos autores.

Financiamento

Nenhum declarado pelos autores.

Agradecimentos

Nenhum declarado pelos autores.

Referências

1. American Occupational Therapy Association. Occupational Therapy practice. Framework: domain and process. 3rd ed. *Am J Occup Ther*. 2014;68(Suppl 1):S1-48. <http://doi.org/cmpj>.
2. Castel R. As metamorfoses da questão social: uma crônica do salário. Petrópolis: Vozes; 1998.
3. Antunes R. Século XXI: nova era da precarização estrutural do trabalho? São Paulo: Seminário Nacional de Saúde Mental e Trabalho; 28 e 29 novembro de 2008 [cited 2017 Dec 10]. Available from: <https://goo.gl/qfYVFz>.
4. Lancman S, Jardim TA. O impacto da organização do trabalho na saúde mental: um estudo em psicodinâmica do trabalho. *Rev Ter Ocup Univ São Paulo*. 2004;15(2):82-9. <http://doi.org/cmpk>.
5. Dejours D. Addendum, da psicopatologia à psicodinâmica do trabalho. In: Lancman S, Sznclwar LI, coordinators. Christophe Dejours: da psicopatologia à psicodinâmica do trabalho. Brasília: Paralelo 15; 2004. p. 47-104.
6. Rodrigues DS, Simonelli AP, Lima J. A atuação da terapia ocupacional na saúde do trabalhador In: Simonelli AP, Rodrigues DS, coordinators. Saúde e Trabalho em Debate: velhas questões, novas perspectivas. Brasília: Paralelo 15; 2013. p.225-240.
7. Rodrigues VF. Principais impactos do trabalho em turnos: estudo de caso de uma sonda de perfuração marítima. *R. Un. Alfenas*. 1998;4(2):199-207.
8. Oliveira AL, Esper-Berthoud CM, Rovaris Begliomini A, Gagliotti Coppola R, Chaves Rangel T. O trabalho noturno e suas repercussões na saúde e na vida cotidiana de trabalhadores metalúrgicos do Vale do Paraíba no estado de São Paulo. *rPOT*. 2006;6(2):65-84.
9. Carvalho ICG. Trabalho em turnos de operários metalúrgicos e a dinâmica familiar [dissertation]. São Paulo: Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo; 1990.
10. Fischer FM, Moreno, CRC, Rotenberg L. Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24 horas. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.
11. Akerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, Theorell T, Alfredsson L, Kecklund G. Sleep disturbances, work stress and work hours, a cross-sectional study. *J Psychosom Res*. 2002;53(3):741-8. <http://doi.org/dg9dz5>.
12. Moreno CRC, Fischer FM, Rotenberg L. A saúde do trabalhador na sociedade 24 horas. *São Paulo Perspec*. 2003;17(1):34-46. <http://doi.org/fpfcxm>.
13. Metzner RJ, Fischer FM. Fadiga e capacidade para o trabalho em turnos fixos de doze horas. *Rev. Saúde Pública*. 2001;35(6):548-53. <http://doi.org/b6m88b>.
14. Moreno CRC, Louzada FM. What happens to the body when one works at night? *Cad. Saúde Pública*. 2004;20(6):1739-45. <http://doi.org/fb6932>.
15. Cia F, Barham EJ. Trabalho noturno e o novo papel paterno: uma interface difícil. *Estud. psicol*. 2008;25(2):211-21. <http://doi.org/db9hxb>.
16. Fischer AL. As decisões sobre o método dos diagnósticos organizacionais internos. *Santiago*: CLADEA; 1996.
17. Rotenberg L, Portela LF, Marcondes WB, Moreno CRC, Nascimento CP. Gênero e trabalho noturno: sono, cotidiano e vivências de quem troca o dia pela noite. *Cad. Saúde Pública*. 2001;17(3):639-49. <http://doi.org/dqdkzg>.
18. Monk TH, Folkard S. Making Shiftwork tolerable. London: Taylor e Francis; 1992.
19. Calais SL, Andrade LMB, Lipp MEN. Diferenças de sexo e escolaridade na manifestação de Stress em adultos jovens. *Psicol. Reflex. Crit*. 2003;16(2):257-63. <http://doi.org/frw4g5>.
20. Pereira-Jorge IM. Estresse no trabalho e desempenho dos enfermeiros do hospital escola: um estudo de caso [tesis]. Florianópolis: Departamento de Engenharia de Produção e Sistemas, Universidade Federal de Santa Catarina; 2010.
21. Lipp MEN. Manual do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2000.
22. Lipp MEN. O modelo quadridifásico do stress. In: Mecanismos neuropsicofisiológicos do stress: teorias e aplicações clínicas. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2003. p. 17-22.
23. Santos TCM, Inocente NJ. Trabalhos em turnos e noturno: ciclo vigília sono e alterações na saúde do trabalhador. Taubaté: X Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação - Universidade do Vale do Paraíba; 2007 [cited 2017 Dec 10]. Available from: <https://goo.gl/JtNHVx>.
24. Dolan SL. Estresse, autoestima, saúde e trabalho. Rio de Janeiro: Qualitymark; 2006.
25. Medeiros MHR, Dakuzaku RY, Garves WC, Guarnieri HB. Conquistando novos campos de trabalho: a intervenção de Terapia Ocupacional em uma indústria de São Carlos. Águas de Lindóia: VI Congresso brasileiro de Terapia Ocupacional: trajetórias e perspectivas Da Terapia Ocupacional; 1999.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução 466 de 2012 (dezembro 12): Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União; dezembro 12 de 2012.
27. Souza MEL, Faiman CJS. Trabalho, saúde e identidade: repercussões do retorno ao trabalho, após afastamento por doença ou acidente, na identidade profissional. *Saúde, Ética e Justiça*. 2007;12(1-2):22-32.
28. Medeiros SM, Macêdo MLAF, Oliveira JSA, Ribeiro LM. Possibilidades e limites da recuperação do sono de trabalhadores noturnos de enfermagem. *Rev. Gaúcha Enferm*. 2009;30(1): 92-8.
29. Andrade RD, Ferrari-Junior GJ, Capistrano R, Teixeira CS, Beltrame TS, Felden ÉPG. Absenteísmo na indústria está associado com o trabalho em turnos e com problemas no sono. *Cienc Trab*. 2017;19(58):35-41. <http://doi.org/cmpn>.
30. Rutenfranz J, Knauth P, Fischer FM. Trabalho em turnos e noturno. São Paulo: Hucitec; 1989.
31. Régis-Filho GI. Síndrome de Má-adaptação ao trabalho em turnos: uma abordagem ergonômica [dissertation]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1998.
32. Cooper CL, Lewis S. E agora, trabalho ou família: pais e mães que trabalham fora aprendem como enfrentarem sobrecargas profissionais e familiares do dia-a-dia. São Paulo: Tamisa; 2000.
33. Versa GLGS, Murassaki ACY, Inoue KC, Augusto de Melo W, Faller JW, Matsuda LM. Estresse ocupacional: avaliação de enfermeiros intensivistas que atuam no período noturno. *Rev. Gaúcha Enferm*. 2012;33(2):78-85. <http://doi.org/cmpj>.
34. Fontes AP, Neri AL, Yassuda MS. Enfrentamento de estresse no trabalho: relações entre idade, experiência, autoeficácia e agência. *Psicol. cienc. prof*. 2010;30(3):620-33. <http://doi.org/bw3gnf>.
35. Vasconcelos A, Faria JH. Saúde mental no trabalho: contradições e limites. *Psicol. Soc*. 2008;20(3):453-64. <http://doi.org/fvpcjm>.

-
36. **Piccoli GS, Carneiro JCD, Brasil PCG.** A importância da integração do layout ao espaço. *Revista Virtual de Ergonomia*. 2000 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <https://goo.gl/Ru7Xrr>.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 1823 de 2012 (agosto 23): Institui a Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora. Brasília: Diário Oficial da União 1823; agosto 24 de 2012.
38. **Watanabe M, Gonçalves RMA, Daldon MTB, Rodrigues DS, Simonelli AP, Freitas SM, et al.** A atuação dos terapeutas nos Centros de Referência em Saúde do Trabalhador – CEREST. In: Simonelli AP, Rodrigues DS, coordinators. *Saúde e Trabalho em Debate: velhas questões novas perspectivas*. Brasília: Paralelo 15; 2013. p. 241-272.

Fig. 1

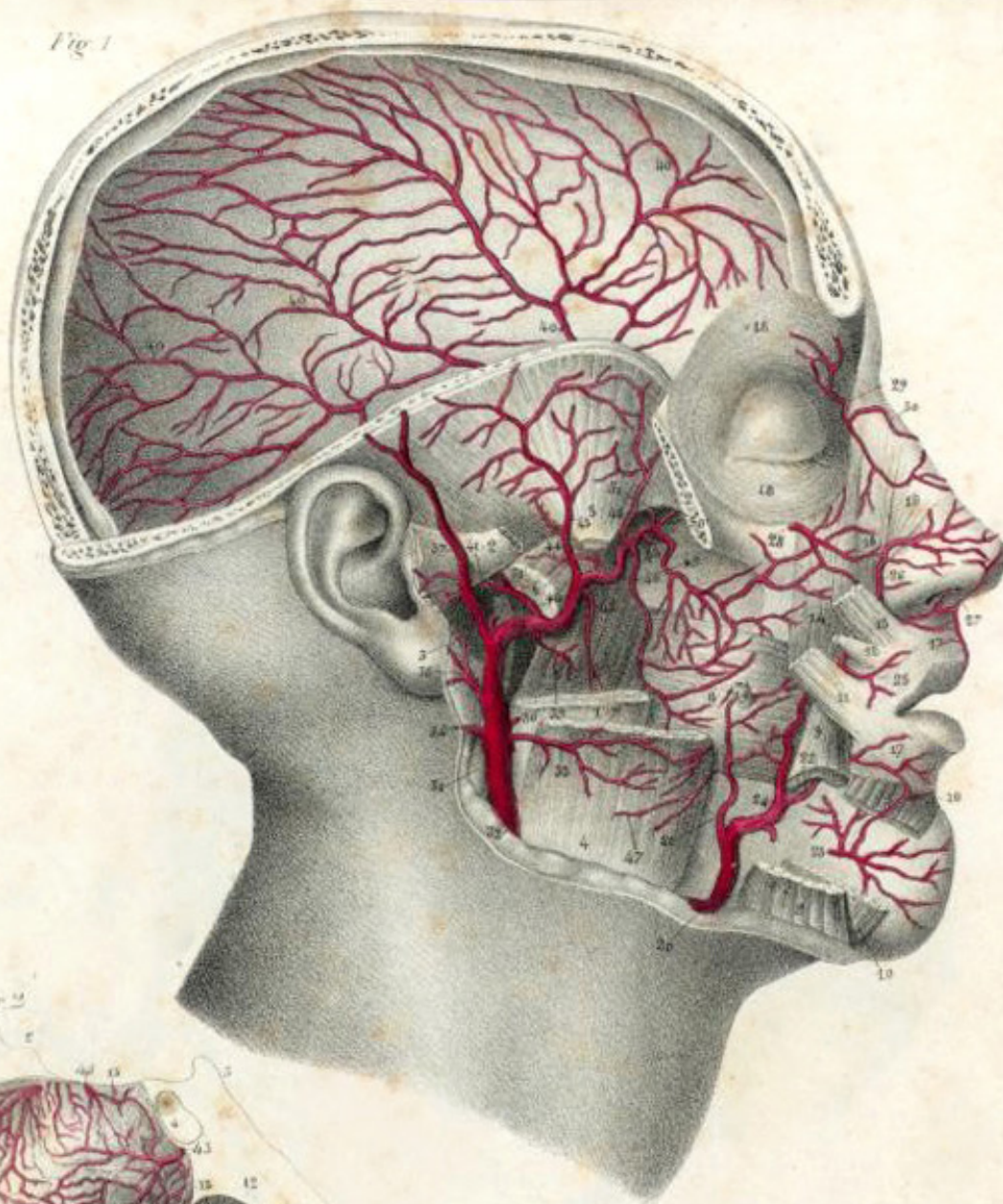


Fig. 2

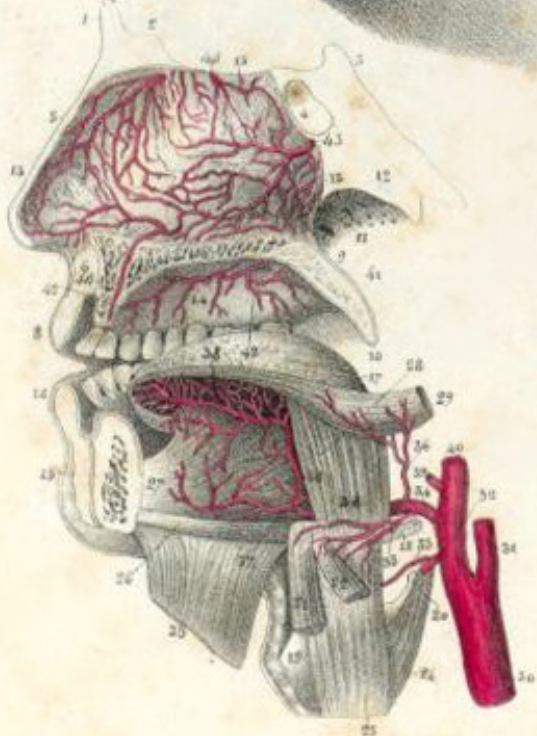


Fig. 3



ORIGINAL RESEARCH

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63395>

Scope of Occupational Therapy postgraduate degrees around the world

Alcance de los programas de postgrado en terapia ocupacional en el mundo

Received: 20/03/2017. Accepted: 02/09/2017.

Ana Paula Serrata-Malfitano¹ • Gustavo Artur Monzeli² • Giovanna Bardi² • Roseli Esquerdo-Lopes¹¹ Universidade Federal de São Carlos - Campus São Carlos - Occupational Therapy Department - Sao Paulo - Brazil.² Universidade Federal do Espírito Santo - Campus de Maruipe - Occupational Therapy Department - Vitoria - Brazil.

Corresponding author: Ana Paula Serrata-Malfitano. Occupational Therapy Department, Universidade Federal de São Carlos. Rodovia Washington Luís, KM235 - SP-310, CEP 13565-905. Telephone number: +55 16 3306-6623. São Carlos. Brazil. Email: anamalfitano@ufscar.br.

| Abstract |

Introduction: The production of knowledge in Occupational Therapy has been making progress worldwide.

Objective: To understand how Occupational Therapy has developed as an academic discipline, particularly with respect to its areas of research at different universities.

Methods: The Occupational Therapy postgraduate programs around the world (such as master's degrees and doctoral programs), registered at World Federation of Occupational Therapists (WFOT) until 2015, were mapped and the websites of each program were visited to complete the information.

Results: Data from 266 institutions that offered postgraduate programs were collected and analyzed. As of 2015, there were 348 programs in 11 countries; 225 professional master's degrees, 69 academic master's degrees, 30 post-professional doctorates in Occupational Therapy (PPOTD), and 24 academic doctorates (PhD). Such programs have existed since 1918 and had two major growth periods in 1940 and 1990.

Conclusions: The number of postgraduate programs in occupational therapy is fairly limited. Only 16% of the countries that offer undergraduate courses also have master's or doctoral programs. There are few postgraduate programs, especially at the doctoral level, which has limited the academic scope of this field.

Keywords: Education; Research; Knowledge; Occupational Therapy (MeSH).

Malfitano APS, Monzeli GA, Bardi G, Lopes RE. Scope of Occupational Therapy postgraduate degrees around the world. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):335-41. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63695>.

Introduction

Knowledge is produced in different scenarios. It is understood as a social and historical process, which offers the bases to develop different fields. According to some authors, the university is socially recognized as a

| Resumen |

Introducción. La producción de conocimiento en el área de terapia ocupacional ha avanzado en todo el mundo.

Objetivo. Comprender cómo se ha desarrollado el campo de la terapia ocupacional como disciplina académica, en particular en lo que se refiere a sus áreas de investigación en las universidades.

Materiales y métodos. Se mapearon los programas de postgrado en terapia ocupacional (maestrías y doctorados, académicos y profesionales) que fueron registrados en la Federación Mundial de Terapeutas Ocupacionales (WFOT) hasta 2015. También se consultaron los sitios web de cada programa para completar las informaciones.

Resultados. Se recogieron y analizaron datos de 266 instituciones que ofrecían programas de postgrado en terapia ocupacional. Hasta 2015, había 348 programas en 11 países: 225 maestrías profesionales, 69 maestrías académicas, 30 doctorados profesionales (OTD) y 24 doctorados académicos (PhD). Este tipo de especializaciones existen desde 1918 y han tenido dos grandes períodos de crecimiento: uno en 1940 y otro 1990.

Conclusiones. El número de programas de posgrado en terapia ocupacional, especialmente a nivel doctoral, es bastante limitado. Solo el 16% de los países que ofrecen cursos de pregrado también incluyen programas de maestría o doctorado.

Palabras clave: Educación; Investigación; Conocimiento; Terapia Ocupacional (DeCS).

Malfitano APS, Monzeli GA, Bardi G, Lopes RE. [Alcance de los programas de postgrado en terapia ocupacional en el mundo]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):335-41. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63695>.

place of inquiry and critical reflection to achieve a better academic and scientific understanding of a particular discipline. (1-3) Santos (2) stated that research at universities should be regarded as the social practice of knowledge, if it is carried out to produce information that can contribute to our understanding of the functioning and problems of society.

Latour (1) points out that the scientific community should carefully consider its own practices and values, as they may influence the kind of knowledge that will be produced. Knowledge production takes place through a complex relationship between individuals, information, institutions and the machinery used in the process of developing technologies and science.

In the study of the Sociology of Sciences, Santos (3) inquires about the role of the contemporary university and states that the university is key for the development of a nation-state, as it is a place for the legitimate discussion on the subject matter and is permeated by forces of economic interest. Additionally, Santos (3) reaffirms the importance of research at the university in order to foster a culture of critical thinking and pursue exemplary, scientific and humanistic knowledge.

Based on this discussion, Occupational Therapy is considered as a university discipline. In this context, questions arise regarding knowledge production in this field and its application to solve relevant real-life problems, especially those related to intervention processes with the concerned populations.

This is a discipline characterized by the specificity of its presentation, the production of distinctive results through determined methods, the identification of relevant theory, its recognition within the academic system, the presence of funding for its development, and by having appropriate places for information dissemination. According to Good, "scientists assemble disciplines using many elements: phenomena, methods, instruments, theories, analytical techniques, and institutional tools such as journals, government bureaus, and university positions". (4, p259)

Thus, this study intends to understand how Occupational Therapy has developed as an academic discipline, particularly with respect to its areas of research at different universities. For this, the postgraduate education system at master's and doctoral level was examined as these kind of programs promote knowledge production and offer a place for experimentation, study, research, and reflection in the field. Therefore, it is important to map the current state of academic programs on Occupational Therapy and their research interests.

This manuscript presents the study results to collect and share relevant information for occupational therapists and researchers and have a comprehensive picture of knowledge production at a postgraduate level in occupational therapy worldwide. Additionally, it intends to expose the lack of knowledge on this discussion, particularly on Occupational Therapy postgraduate programs.

Materials and methods

A survey was designed to map the current status of Occupational Therapy academic programs registered in WFOT by 2015 worldwide, as well as related research areas. This project was developed in five phases.

For this, it was necessary to list the countries that offer Occupational Therapy programs, define their lines of research, the amount of staff in each program, and for how long the programs have been active.

The World Federation of Occupational Therapists (WFOT) website was consulted to access this data in September 2011, as it is recognized in the field as the "official representative of occupational therapy and occupational therapists worldwide" and has been in operation since 1952. (5) The WFOT compiles and publicizes information on courses and programs that meet the quality standards established by the association. (5) Although the website does not offer very accurate information, because the programs are not obliged to publish it on their website, it is possible to obtain a brief account of the occupational therapy field.

During the first stage, a list of 178 universities with courses accredited by the WFOT was created (6), including the name of the program and contact details. A standard email was sent to the universities explaining the nature and purpose of the study and requesting the following information: name of the program, main line of study (i.e. central topic/s of research in the program), number of academic staff involved in the master's and doctoral courses, year of creation of the programs, number of students currently enrolled and number of graduates (master's and/or PhD students). After sending five email reminders from September to November 2011, 33 responses (18.54%) from the universities were received.

During the second phase, this mapping process was expanded by gathering relevant information from the institution websites and searching for the same data previously requested by email. As a result, the data from 100% of the institutions on the list were retrieved. However, no data about the number of students that had already graduated was obtained. Hence, this particular information was excluded from the mapping process.

During the third phase, conducted in April 2012, the information previously collected was updated, as new information was available on the WFOT website that included 199 registered institutions. (6) It was found that many institutions with postgraduate programs were not listed in the previous phases. In consequence, to improve the database, a fourth phase was developed in January 2015 by visiting the websites of professional associations of occupational therapists of countries where postgraduate programs were found in earlier stages. In this way, the information available on the WFOT website was completed. A total of 266 institutions with postgraduate programs were included in the survey.

Descriptive statistics were used to examine the distribution of occupational therapy programs across the different countries, their year of creation, and the number and educational qualified professors involved in these courses. Thematic grouping, along with descriptive statistics, was used to identify the central research topics addressed in these occupational therapy programs. The thematic grouping was analyzed by critical approach (7) during the fifth phase of the study.

Since the study used public information available on the WFOT website and institutional websites, all with free access, the project was not submitted to an Ethics Approval Committee.

Results

Distribution of Occupational Therapy Postgraduate Programs

The 266 analyzed institutions were distributed geographically across 11 countries: 4 European countries, 3 in North America, 2 in Asia, 1 in Africa, and 1 in Oceania. Among these countries, 205 institutions were located in the United States, 19 in United Kingdom, 14 in Canada, 8 in Australia, 7 in South Africa, 3 in Israel and Sweden, 2 in Taiwan and Austria, and 1 institution in Mexico and Ireland.

The institutions offered 348 programs (master's and doctoral degrees), as universities usually offer more than one graduate course. In the master's degree category, 294 Occupational Therapy courses were found, of which 225 were professional courses and 69 were academic courses. In the doctoral category, 54 courses were found, of which 30 were professional and 24 academic courses.

In Australia and Taiwan, all the master's degree courses fell into the professional category. The United States, Canada and the United Kingdom offered professional master's mostly. In other countries, such as Austria, Israel, Mexico, South Africa and Sweden, all master's programs were academic. The United Kingdom is the only country

with a similar number of professional and academic master's. Professional master's degrees, as a course type, were conceived differently in the countries where they are offered because they are done after obtaining a bachelor's degree and enable professionals to practice Occupational Therapy.

The distribution of the courses per country is shown in Table 1.

Table 1. Total of postgraduate courses.

Country	Professional Master's	Academic Master's	Professional Doctorate	Academic Doctorate (PhD)	Total
Australia	11 *	-	-	-	11
Austria	-	2	-	-	2
Canada	11 †	7	-	2	20
Ireland	1	-	-	-	1
Israel	-	4	-	2	6
Mexico	-	1	-	-	1
South Africa	-	9	-	5	14
Sweden	-	3	-	2	5
Taiwan	2	-	1	-	3
United Kingdom	16	14	2	2	34
USA	184 ‡	29	27	07	247
Total	225	69	30	20	344

* From this total, 2 are a combination of bachelor's and master's degrees.

† From this total, 1 is a combination of bachelor's and master's degrees.

‡ From this total, 43 are a combination of bachelor's and master's degrees.
Source: Own elaboration based on (6).

Distribution of doctoral programs

Two categories were found in this regard: professional doctoral programs and academic doctoral programs. The difference between them is a topic often discussed in the international context. Originally, the doctoral programs focused on the production of knowledge in a particular area and training in research, which is true for academic doctoral programs today, eventually granting the degree of Doctor of Philosophy (PhD). (8) On the other hand, professional doctoral programs (PPOTD) focus mainly on professional practice. According to Morley and Petty (9), professional doctoral programs seek to develop professional practice and to support individuals to contribute to (professional) knowledge. (9, p186)

According to the database, professional doctoral programs were offered in three countries: Taiwan (1 program), the United Kingdom (2 programs), and the United States (29 programs). The 20 academic doctoral programs found in this study are distributed as follows: 7 in United States, 5 in South Africa, and 2 in Israel, Sweden, Canada and United Kingdom. Table 2 presents the list of the institutions and the distribution of academic doctoral programs in these institutions.

Table 2. Academic doctoral programs.

Country	Institution	Name of the Program	Start date
Canada	Dalhousie University	PhD in Occupational Therapy	Not found
Canada	University of Western Ontario	Combination - Professional Master's and PhD in Occupational Therapy	Not found
United Kingdom	University of Brighton	PhD in Occupational Therapy	Not found
United Kingdom	Brunel University London	PhD in Occupational Therapy	Not found
Israel	Hadassah and the Hebrew University of Jerusalem	PhD in Occupational Therapy	1996
Israel	Tel Aviv University	PhD in Occupational Therapy	1997
South Africa	University of Limpopo MEDUNSA Campus	PhD in Occupational Therapy	Not found
South Africa	University of Cape Town	PhD in Occupational Therapy	Not found
South Africa	University of Stellenbosch	PhD in Occupational Therapy	2012
South Africa	University of Pretoria	PhD in Occupational Therapy	Not found
South Africa	University of the Free State	PhD in Occupational Therapy	Not found
Sweden	Jonkoping University	PhD in Occupational Therapy	Not found
Sweden	Karolinska Institutet	PhD in Occupational Therapy	Not found
USA	New York University	PhD in Occupational Therapy	1973, first PhD in Occupational Therapy
USA	Nova Southeastern University	PhD in Occupational Therapy	Not found
USA	Texas Woman's University	PhD in Occupational Therapy	1993
USA	University of Illinois at Chicago	PhD in Occupational Therapy	Not found
USA	University of Kentucky	PhD in Occupational Therapy	Not found
USA	University at Buffalo	PhD in Occupational Therapy	Not found
USA	Virginia Commonwealth University	PhD in Occupational Therapy	Not found

Source: Own elaboration based on (6,10).

Research topics in graduate programs related to Occupational Therapy

The main topics included in the various postgraduate programs were analyzed to create a list of areas of interest and production of knowledge in Occupational Therapy in the sample surveyed. The topics were thematically grouped according to the similarities described by the programs, and the greatest incidence of nomenclature was used.

This classification process identified 16 main topics that are listed in order of frequency: a) professional practice, b) occupation,

c) evidence-based practice, d) occupational science, e) research, f) rehabilitation sciences, g) pediatrics, h) neurology, i) ageing, j) assistive technology, k) work, l) social occupational therapy and social issues, m) organizations and leadership, n) psychiatry, o) physical dysfunction, and p) community-based rehabilitation. These findings are presented in detail in Table 3.

Table 3. Classification of topics per postgraduate program.

Main topic	Related topics	Incidence
Professional practice	- Development of practical skills - Improving practice of occupational therapy - Professional training for practicing - Practice	265 master's 49 doctoral programs
Occupation	- Occupation - Occupational Performance - Human Occupation - Therapeutic Occupation	150 master's 19 doctoral programs
Evidence-based practice	- Evidence-based practice	110 master's 16 doctoral programs
Occupational science	- Occupational science - Science of the occupation	19 master's 5 doctoral programs
Research	- Research in Occupational Therapy	9 master's 15 doctoral programs
Rehabilitation Sciences	- Rehabilitation Sciences - Work-related injuries (based on Public Health) - Orthopedics - Hand Therapy	10 master's 3 doctoral programs
Pediatrics	- Pediatrics - Infancy	9 master's 4 doctoral programs
Neurology	- Neurology - Neurorehabilitation - Neuroscience	6 master's 2 doctorate
Ageing	- Ageing - Senior citizens - Dementia - Gerontology	4 master's 3 doctoral programs
Assistive Technology	- Technology for assistance - Virtual reality - Advanced technologies	6 master's 1 doctoral program
Work	- Adaptation / evaluation of job - Professional Rehabilitation - Ergonomics - Social Security	5 master's 1 doctoral programs
Social occupational therapy/Social issues	- Social Occupational Therapy - Racial Issues - Employment/unemployment, underemployment - Homeless people - Prisons	4 master's programs
Organizations and leadership	- Organizational Field - Quality management - Leadership	1 master's 3 doctoral programs
Psychiatry	- Psychiatry	3 master's
Physical dysfunctions	- Coordination Disorders - Sensory impairment - Cognitive Disabilities	2 master's 3 doctoral programs
Community-based rehabilitation	- Community-based rehabilitation	1 master's program

Source: Own elaboration.

One master's program did not have information available about the central topic of the course because the topic was established

according to the interests of each student. It was not possible to identify the main topics in five master's and five doctoral programs, since this information was not found in the university websites and the institutions did not reply to the request for information via email.

In Australia, Taiwan and Ireland, where only professional master's programs are available, research was primarily about the practice of occupational therapy and included topics such as 'occupation', 'occupational performance', 'human/therapeutic occupation', 'occupational science', 'assistive technology', 'pediatrics', 'rehabilitation sciences' and 'evidence-based practice'.

In the United States, nine master's programs dealt with topics on 'occupational science', followed by topics such as 'pediatrics and infancy', 'ageing', 'organizations and leadership', 'rehabilitation sciences', 'assistive technology', 'community-based rehabilitation', and 'social issues', specifically 'racial issues'.

Similarly, in Canada, emphasis was on 'occupational science' in the four master's programs. In Australia, the following topics appeared only once: 'orthopedics', 'neurology', and 'psychiatry'. The only master's program offered in Ireland addressed topics such as 'occupational science' and 'social occupational therapy'.

In the academic programs offered in Austria, Mexico, and Sweden, the focus was on the topic of 'occupational science'. In Austria, the main topic was 'leadership and management', and in Sweden, the main topics were 'disabilities', 'welfare', 'gerontology', and 'leadership'. In Taiwan, the only topic identified was 'practice of occupational therapy'.

In Israel, the professional programs addressed topics such as 'occupational science', 'pediatrics', 'disability', 'virtual reality', and 'research', whereas the academic courses dealt with topics on 'assistive technology', 'rehabilitation', and 'ergonomics'.

The nine academic programs offered in South Africa addressed a variety of topics such as: 'human occupation', 'disability', 'rehabilitation', 'practice', 'hand therapy', 'neurology', 'pediatrics', 'psychiatry', 'occupational science', 'professional practice', 'professional rehabilitation', 'adapted work environment', 'unemployment', and 'underemployment'.

Regarding doctoral programs, the focus areas were linked to the contents developed during the master's programs and, therefore, they addressed similar topics. In Canada, topics on 'occupational science' and 'ageing' were predominant at this level of training. Similarly, in Sweden and Taiwan, the topics studied were equivalent to those studied in the master's programs.

Finally, in the United States, topics related to 'occupational therapy practice', 'occupation', and 'evidence-based practice' were more common in professional doctoral programs. In addition, topics such as 'ageing', 'neurology', 'leadership', 'assistive technology', 'occupational science', 'community-based rehabilitation', 'disability', and 'labor and industry' were addressed.

Distribution over time: growth of Occupational Therapy postgraduate programs worldwide

To understand the distribution of occupational therapy courses over time, the year of creation of the occupational therapy postgraduate programs (master's and doctoral programs) was considered. The first two master's programs in Occupational Therapy were opened in the United States in 1918 at Tufts University and Washington University. Thereafter, another master's degree program was opened in the 1920s and three more in the 1930s in the same country. However, it was only until the 1940s when Occupational Therapy made great progress and, consequently, 26 new programs were opened.

During 1950s, only six new programs were created, while eight more programs were opened in 1960. During the 1970s and 1980s, the amount of courses increased with 20 new programs being added in each decade. In the 1990s, a second breakthrough occurred when 77 additional master's programs were established. After opening 10 additional master's programs after the year 2000, a significant drop in the growth of new programs has been observed, leading to the consolidation of the existing courses. It is important to remember that master's programs are the entry level to the profession in the United States. Currently, there are three master's programs and 11 doctoral programs in candidate entry-level status and 13 master's programs and 9 doctoral programs in applicant entry-level status according to the American Occupational Therapy Association (AOTA).

In turn, in the United Kingdom, the first master's program in Occupational Therapy was created in the 1980s. In the following decade, this number increased to two and in the decade after the year 2000, a significant increase in the number of courses was observed after the creation of 28 new master's programs.

In Canada, the first master's program in Occupational Therapy was created in the 1990s. In the following decade, this number raised to 18 due to the increased preference for entering the profession after completing a master's degree than with a bachelor's degree.

In Israel, two master's programs were created in the 1990s. In Australia, a total of 10 master's programs have been established since 2000. In Austria, the first master's program was offered in 2009 and the second in 2012. A similar pattern was observed in Ireland and Mexico, with one master's program each, which were established in the 2000s.

The first doctoral program in Occupational Therapy was opened in 1973 in the United States at New York University. Consequently, another doctoral program was established in 1980 and four more in 1990. In Sweden, a doctoral program was created in the 1990s and another a decade later. Similarly, in Israel, a doctoral program was created in the 1990s.

Academic staff involved in the production of knowledge on Occupational Therapy

A substantial amount of the production of knowledge and research begins in doctoral courses. Therefore, this study focused on identifying the number of researchers and professors that were involved in the listed doctoral programs. The educational qualifications of the academic faculties (PhD, professional doctorate, master's or bachelor's degree) were considered to investigate how the institutions that offer doctoral programs are structured with respect to the preparation and amount of faculty members. A compilation of this data is shown in Table 4.

Discussion

Global distribution of master's and doctoral programs in Occupational Therapy: field configuration

Current postgraduate education programs in Occupational Therapy are limited and distributed across very few countries. The WFOT lists 77 countries with accredited entry-level educational programs in Occupational Therapy (10), and of these, only 11 countries (less than 16%) have master's and doctoral programs registered in the same institution.

Esdaile & Roth (11) point out that the educational background of professionals in Occupational Therapy needs to be bolstered by encouraging further education and not relying only on practical training. It is necessary to demonstrate that the scope of Occupational Therapy goes beyond the mere application and reproduction of

techniques. Understanding Occupational Therapy as a discipline in the university context implies portraying it as a field of education that requires reflection, analytical study, focus on real life issues, and the production of knowledge specific to real-world problems. (2,4)

Table 4. Number of institutions that offer doctoral programs and the preparation of the faculty.

Country	Number of institutions that offer doctoral programs	Preparation of the faculty
USA	34	137 PhD 126 OTD 25 MsC 1 OT
South Africa	5	12 PhD 14 MsC 12 unidentified
Sweden	2	32 PhD 12 MsC
Canada	2	8 PhD 5 MsC 13 unidentified
United Kingdom	2	Unavailable Information
Israel	2	15 PhD 7 MsC 4 unidentified
Taiwan	1	8 PhD 4 OTD

Source: Own elaboration.

Since 1982, Judith Farrell has stressed how necessary it is to develop research on Occupational Therapy. (12) She states, "I believe our immediate job is to study the results we have achieved with the methods we have used [...] we must study the results we achieved with them" (12, p51). Farrell believes that research is the only possible way to develop Occupational Therapy, and this aspect has been neglected in many countries:

In some cases, studies will prove to us that what we predicted has not been happening at all. In fact we are not making any difference to the patient. We need then the courage to recognize that, and to cease to provide that treatment. It is my firm belief that clinicians should formally study the effectiveness of their everyday treatment. It is unacceptable to continue to provide treatment which is ineffective just as it is unacceptable to withhold treatment which will make a significant contribution (12, p52).

In 2001, in an editorial published in The British Journal of Occupational Therapy about the various paths of research, Bannigan (13) noted that there are few occupational therapists who engage in research and this represented a gap in the profession. In another editorial of the same journal, Barnitt (14) complemented this view and highlighted the need for funding and debating on the limited investment in Occupational Therapy research in the United Kingdom. With this, it is possible to conclude that this is the current situation in many countries around the world.

In 2003, Henderson and Maciver were PhD students concerned about their future and the space they would have for the development of occupational therapy research. They raised an important question: "What are the first steps that would allow us to develop careers as occupational therapy researchers rather than as generic applied social

scientists?” The authors pointed out a ‘risk’ for those practicing occupational therapy when they execute their functions in the university in a ‘generic’ way, as they may deal with real life issues in a generic manner, as they have not researched any specific topics in Occupational Therapy. (15)

In the twenty-first century, significant changes in the development of research in Occupational Therapy field have been achieved, especially in some northern countries. Nevertheless, for the profession as a whole, the production of knowledge and its academic legitimacy is a matter yet to be explored. There is a clear need for greater investment and guidance of researchers during their postgraduate studies and while conducting research, as well as for relating this research to current practice in Occupational Therapy. (12)

Do we need more PhD scholars worldwide?

According to the current context, entry in occupational therapy practice through a professional master’s program is a requirement in some places. This leads to the discussion of postgraduate education in the field and, in particular, the development of research and knowledge production at the doctorate level.

Regardless of the debate on the possibilities and limitations of professional doctoral programs in all fields of knowledge (8,9), occupational therapists should advocate to become researchers and contribute to the understanding and implementation of interventions based on the challenges experienced by different population groups in the world. This was explained by Whiteford (16) in her paper on occupational issues of refugees. So, it is necessary to discuss issues surrounding research, university programs, and academic doctoral programs.

The tabular depiction of the 24 academic doctoral programs registered in the WFOT that are distributed across six different countries highlights how small the occupational therapy research circle is. Therefore, this article exposes the urgent need for growth in occupational therapy research and the simultaneous development and enhancement of academic doctoral programs. The legitimization of knowledge production in Occupational Therapy in universities depends on the development of research and critical reflections about the realities of the practice.

It is worth mentioning that the need for academic doctorates refers to the production of critical knowledge applied to occupational therapy practice. (15) This work proposes Occupational Therapy as an academic discipline that should develop specific knowledge, focused on the contemporary reality of clinical and social contexts. (17) According to Freire (18), it is necessary to understand knowledge as an extension of the subject matter and not only as the dissemination of uncritical information on the subject. Therefore, the necessity for occupational therapy to make progress in academic research is emphasized, which has been echoed by Judith Farrell since the 1980s.

Conclusion

This study has mapped postgraduate programs registered with the WFOT until 2015, which provides some insight into the situation of occupational therapy courses and research worldwide.

The results of this study should be generalized with caution as registration of postgraduate programs with the WFOT is not mandatory; hence, it was not possible to access postgraduate programs that were not included in their list. In consequence, this study did not evaluate all the existing occupational therapy programs and presents a partial picture of the current situation. However, as the

WFOT is a legitimate and credible organization in the field, this study allows taking the first steps needed to map the current situation of occupational therapy programs and research.

Moreover, only doctoral programs with the name “occupational therapy” or “occupational science” were considered and PhD programs under names such as “rehabilitation science”, “health sciences” or “interdisciplinary” were not included, although there are occupational therapists researchers in some programs with this kind of nomenclature. These data allow concluding that there are few graduate programs currently, especially doctoral programs, which limit the institutional academic progress of Occupational Therapy.

Further research on this situation is necessary to achieve better accuracy. With such information, strategies for enhancing the growth of postgraduate, master’s and doctoral programs and for conducting research in the field of Occupational Therapy can be planned on a global scale.

Conflict of interest

None stated by the authors.

Funding

None stated by the authors.

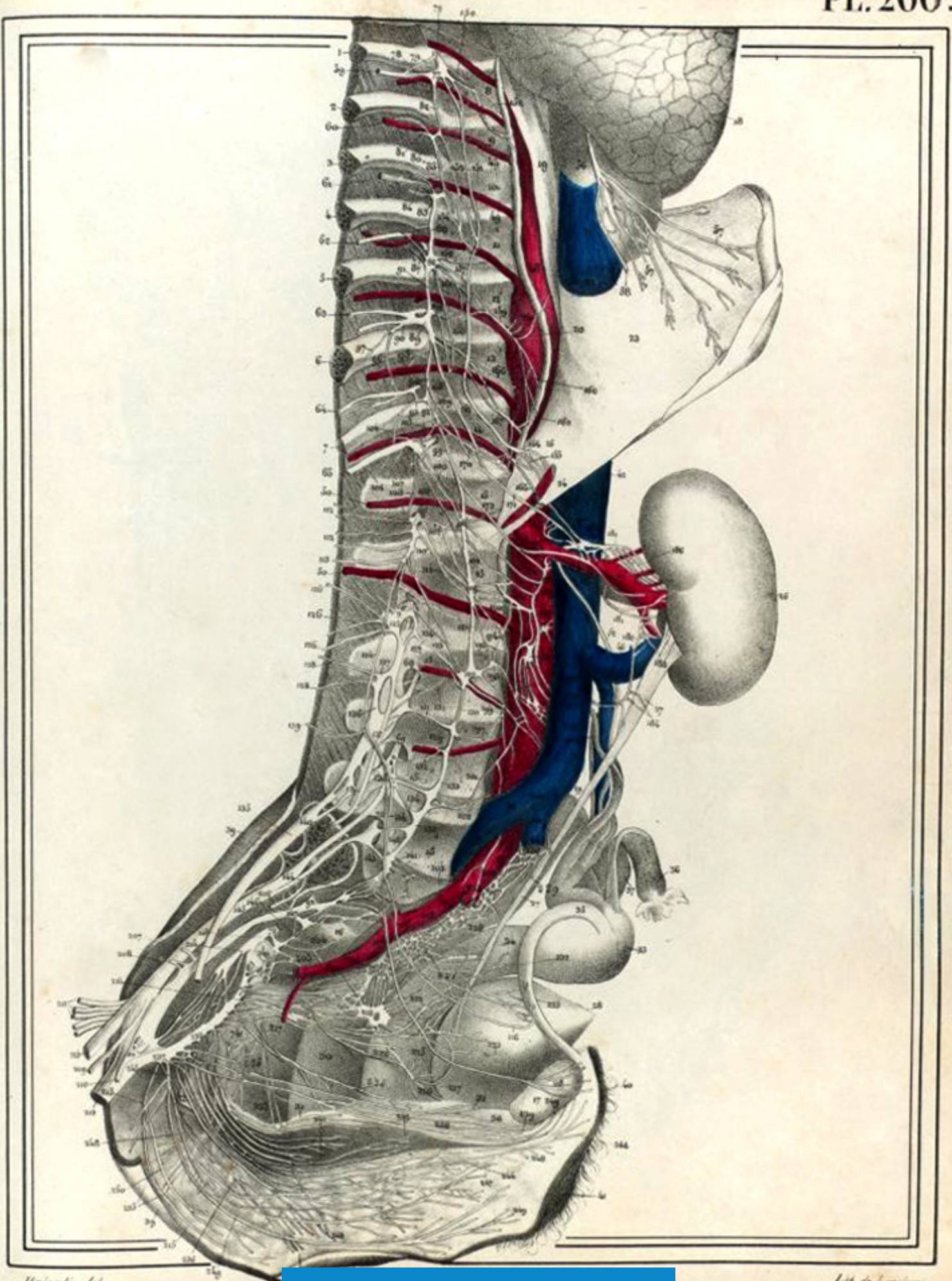
Acknowledgement

None stated by the authors.

References

1. **Latour B.** Science in action: how to follow scientists and engineers through society. *Cambridge*: Harvard University Press; 1987.
2. **Santos BS.** A discourse on the sciences. *Review*. 1992;15(1):9-47; 1992.
3. **Santos BS.** The university in the twenty-first century: toward a democratic and emancipatory university reform. In: Apple MW, Ball SJ, Gandin LA, editors. *The Routledge International Handbook of the Sociology of Education*. Abingdon: Routledge; 2010. p. 274-282.
4. **Good GA.** The assembly of geophysics: scientific disciplines as frameworks of consensus. *Studies in History and Philosophy of Modern Physics*. 2000;31(3):259-292. <http://doi.org/bckzxf>.
5. World Federation of Occupational Therapists. History. WFOT; 2012 [cited 2014 Aug 4]. Available from: <https://goo.gl/Vz9NRt>.
6. World Federation of Occupational Therapists. Courses. WFOT; 2011 [cited 2011 Aug 8]. Available from: <https://goo.gl/r1LqYp>.
7. **Crotty M.** Critical inquiry: contemporary critics & contemporary critique. In: *The foundations of social research*. 3rd ed. London: SAGE Publication; 2013. p.138-159.
8. **Neuman R.** Doctoral differences: professional doctorates and PhDs compared. *Journal of Higher Education Policy and Management*. 2005;27(2):173-88. <http://doi.org/dhb558>.
9. **Morley M, Petty NJ.** Professional doctorate: combining professional practice with scholarly inquiry. *British Journal of Occupational Therapy*. 2010;73(4):186-88. <http://doi.org/b3jzt9>.
10. World Federation of Occupational Therapists. Entry level Educational Programmes WFOT Approved. WFOT; 2014 [cited 2014 Aug 4]. Available from: <https://goo.gl/kDcGx8>.
11. **Esdaile SA, Roth LM.** Education not training: the challenge of developing professional autonomy. *Occupational Therapy International*. 2000;7(3):147-52. <http://doi.org/bskbkp>.

12. **Farrell J.** Two imperatives for occupational therapy – occupation and research. *British Journal of Occupational Therapy*. 2004;67(Suppl 1):51-5. <http://doi.org/cmn3>.
13. **Bannigan K.** Is research valued as a legitimate career pathway in occupational therapy? *British Journal of Occupational Therapy*. 2001;64(9):425. <http://doi.org/cmn5>.
14. **Barnitt R.** Research assessment could benefit the client. *British Journal of Occupational Therapy*. 2002;65(6):255. <http://doi.org/cmn4>.
15. **Henderson SL, Maciver D.** To PhD or not to PhD: the question is, where do we work? *British Journal of Occupational Therapy*. 2003; 66(10):482-4. <http://doi.org/cmn6>.
16. **Whiteford G.** Occupational issues of refugees. In: Molineux M, editor. *Occupation for occupational therapists*. Oxford: Blackwell; 2004. p. 183-199.
17. **Sakellariou D, Pollard N.** A commentary on the social responsibility of occupational therapy education. *Journal of Further and Higher Education*. 2012;37(3):416-30. <http://doi.org/fz38vp>.
18. **Freire P.** *Extension or communication*. New York: The Seabury Press; 1973.



Maine d'An.

JULES GERMAIN CLOQUET 1790-1883
 "Manuel D'Anatomie Descriptive Du Corps Humain"

Lith. de la Cour.

ORIGINAL RESEARCH

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63403>

Influence of ischemic stroke on the frailty process of older adults

Influencia del accidente cerebrovascular isquémico en el proceso de fragilidad en adultos mayores

Received: 07/04/2017. Accepted: 11/10/2017.

Lisandra Emy Taketa dos Santos-Lima¹ • Priscila Yukari Sewo-Sampaio² • Renato Nickel³ • Rita Aparecida Bernardi-Pereira³¹ Universidade Federal do Paraná - Hospital de Clínicas - Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Hospitalar (PRIMAH) - Curitiba - Brazil.² Universidade Federal de Sergipe - Department of Occupational Therapy - Lagarto - Brazil.³ Universidade Federal do Paraná - Department of Occupational Therapy - Curitiba - Brazil.Corresponding author: Lisandra Emy Taketa dos Santos-Lima. Avenida Lothário Meisner 632 / Bloco Didático II, 80210-170. Telephone number: +55 41 98567760. Curitiba, Brasil. Email: lisandraemy@gmail.com.

| Abstract |

Introduction: Older adults may become fragile by different mechanisms that influence homeostasis, such as stroke.**Objective:** To investigate the relation of stroke with the frailty process in older adults, correlating body mass index, functional aspects and resulting deficits.**Methods:** A case-control study was performed between February and November 2015. Patients aged 60 years and older, who had suffered ischemic stroke, were evaluated using the Kihon Checklist (KCL), the modified Rankin Scale, and the National Institutes of Health Stroke Scale. Baseline data included pre-stroke information and follow-up data obtained one month after discharge. The statistical analysis was performed by paired t-test and Friedman non-parametric test.**Results:** The study was conducted on 16 older adults (72.19±7.20 years old), making evident the influence of stroke on the frailty process (p<0.005). After stroke, an increase was observed in the mean scores domains: total KCL score (p=0.001); instrumental activities of daily living (p=0.001); physical (p=0.002); socialization (p=0.006); mood (p=0.004).**Conclusions:** A significant worsening of frailty was observed after stroke. KCL was satisfactory to evaluate frailty pre and post-stroke due to its applicability and coverage of the main aspects of frailty in older adults.**Keywords:** Frail Elderly; Stroke; Life Style (MeSH).

| Resumen |

Introducción. Los ancianos pueden tornarse frágiles por diferentes mecanismos que influyen la homeostasis, como por ejemplo el accidente cerebrovascular (ACV).**Objetivo.** Investigar la relación del ACV con el proceso de fragilización en correlación con el índice de masa corporal, la funcionalidad y los déficits resultantes.**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de caso-control. Se incluyeron pacientes con 60 años o más que sufrieron ACV isquémico y evaluados con Kihon Checklist (KCL), Escala de Rankin Modificada y Evaluación Neurológica del National Institutes of Health Stroke Scale. Se recogieron datos de baseline de información pre-ACV y de follow-up un mes después del alta hospitalaria. El análisis estadístico se realizó mediante prueba t pareada y prueba no paramétrica de Friedman.**Resultados.** Se incluyeron 16 ancianos (72.19±7.20 años) y se observó la influencia del ACV en la fragilización (p<0.005). Aumentaron las puntuaciones de los dominios: KCL total (p=0.001); actividades instrumentales de la vida diaria (p=0.001); físico (p=0.002); socialización (p=0.006); humor (p=0.004).**Conclusiones.** Se observó empeoramiento de la fragilidad después del ACV. El KCL se presentó como una evaluación satisfactoria para medir la fragilidad pre y post ACV debido a su aplicabilidad y cobertura de los aspectos principales de la fragilidad en ancianos.**Palabras clave:** Anciano Frágil; Accidente Cerebrovascular; Estilo de Vida (DeCS).

Santos-Lima LET; Sewo-Sampaio PY; Nickel R; Pereira RAB. [Influence of ischemic stroke on the frailty process of older adults]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):343-7. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63403>.

Santos-Lima LET; Sewo-Sampaio PY; Nickel R; Pereira RAB. [Influencia del accidente cerebrovascular isquémico en el proceso de fragilidad en adultos mayores]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):343-7. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63403>.

Introducción

In Brazil, an estimated 19 million people are older adults and these figures are expected to reach values higher than 32 million by 2025. (1) As population ages, frailty becomes more prevalent (2), since older people have a higher risk of falling, developing disabilities, institutionalization and mortality in comparison to younger people. (3)

The frailty process is affected by a complex interaction of physiological mechanisms related to ageing that unbalance homeostasis in older people. (4) One factor that may worsen a frail elderly is stroke, as it can cause multiple impairments such as motor, sensorial, cognitive, speech and perception impairment (5), reducing the coping skills for organic and psychological stress and making the person more vulnerable to illness. (4) Screening older adults at high risk of frailty may lead to identify persons who would benefit from specific interventions for early detection and prevention. (3)

Due to the lack of evidence of the main aspects of frailty in Brazilian elderly people regarding stroke through the use of a fast checklist, the aim of this study was to investigate the relation of stroke and its effects on the frailty process in older adults. Additionally, this work attempts to correlate the frailty condition assessed through the Kihon Checklist with body mass index, functional aspects and deficits caused by the stroke.

Material and methods

This longitudinal observational study was conducted in a Stroke Unit of a university hospital of the South of Brazil. This research was approved by the Ethics Committee of the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná by means of certificate CAAE 38715714.2.0000.0096. It was classified as minimal risk according to the Declaration of Helsinki, considering that the personal information collected could be psychologically sensitive. Confidentiality of all data was preserved.

The subjects were patients aged 60 years or older—considered as older adults in Brazil (6)—, who had suffered from ischemic stroke in the middle cerebral artery (MCA); were hospitalized after suffering a stroke in the period between February and November 2015; and returned to the outpatient service for a neurological appointment in the same hospital one month after discharge.

All volunteers signed the informed consent statement; in cases when the patient was unable to sign, it was signed by a responsible relative. The exclusion criteria were patients who suffered transient ischemic attack or stroke mimics; stroke caused by another artery or hemorrhagic ischemia; patients with a history of dementia; difficulty to understand and/or respond to the questionnaires or without family support to do so.

The baseline data related to the patient's life condition just before the stroke was collected during hospitalization, including (i) sociodemographics; (ii) lifestyle and health-related characteristics; and (iii) frailty condition by Kihon Checklist (KCL). To minimize the bias in this data collection phase, the evaluation was applied only by the main researcher and subsequently confirmed by relatives and/or close friends of the patients.

Sociodemographic data regarding age, birth, sex, marital status, occupation and retirement were self-reported. The lifestyle questionnaire was elaborated by the author of the research, including "yes" or "no" questions about smoking and ethylic habits (current and past) and sedentarism. Furthermore, health-related characteristics about systemic hypertension, diabetes, obesity (Body Mass Index [BMI]>25) and dyslipidemia were collected from the medical report of each patient.

KCL is an index developed by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare to screen fragility in older adults, in order to identify those who are at high risk of becoming functionally dependent. It includes 25 "yes" or "no" questions, divided into eight categories: total KCL, instrumental activities of daily living (IADLs), physical domain, nutrition, eating, socialization, memory and mood. (7-9)

The following cutoff points for KCL were assigned: total KCL (sum of all questions) ≥ 7 , indicating risk to become frail; IADL domain ≥ 3 , for required supervision to perform activities; physical domain ≥ 3 , representing low physical activity; nutrition domain = 2 (adopted cutoff point for BMI < 20.5 in Brazilians as suggestive of malnutrition); eating domain ≥ 2 , suggesting oral dysfunction; socialization domain ≥ 1 , signifying seclusion; memory domain ≥ 1 for cognitive impairment; and mood domain ≥ 2 , indicating depression. A higher KCL score represents a frailer health condition, as adapted and validated for Brazilians in 2014. (8,9)

The follow-up data were collected one to six months or more after discharge, when the patients returned to the neurological outpatient service for an appointment in the same hospital. During the appointment, elderly patients were reassessed using the KCL, the Rankin Scale (mRS) and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The mRS is frequently used to assess functional outcome after a stroke with a scale ranging from 0 to 6: 0 (zero) represents no symptoms, 1-5 indicate different scales of disability and functional dependency, and 6 indicate death. (10) The NIHSS is an assessment tool that indicates the severity of the neurological lesion and the prognostic outcome through 11 items that measure each deficit. (10)

Statistical analyzes

A descriptive analysis was used to describe age and body mass index (BMI) (mean and standard deviation), and the nominal variables (sex, marital status, activity, lifestyle, hypertension, dyslipidemia and obesity).

The means of baseline KCL domains and follow-up data collections were compared using the paired t-test. Furthermore, the raw score of each KCL domain was dichotomized according to KCL cutoff points to compare the percentage of frail older adults between baseline and follow-up, using the Chi-square test.

The relation between stroke and frailty (total KCL) was established by analyzing variances in the baseline and follow-up data using the Friedman nonparametric test. Finally, the correlations among frailty, BMI, mRS and NIHSS were analyzed using the Kendall's test.

The critical value for significance was established by $p < 0.05$. Death in the follow-up data was considered as missing data, with the exception of the mRS that provides scores for death cases.

For statistical analysis, the SPSS Statistics software (Version 22, IBM Inc. Chicago, IL, USA) was used.

Results

The total amount of patients from whom data were collected was 25, but 9 were excluded for not participating on the second phase of the research. The baseline data consisted of 16 patients (mean age 72.19 ± 7.20 years) who met the inclusion criteria for the study. Most of the subjects were male (68.8%; $n=14$); married (53.3%; $n=9$), retired (68.8%; $n=11$) and sedentary (68.8%; $n=11$). The BMI indicated that approximately one third of the patients (31.3%; $n=5$) were obese (BMI > 30 kg/m²) (Table 1). In addition, half of the sample in the baseline had a family history of stroke and 6.3% ($n=8$) of the subjects had already had at least a previous ischemia.

Table 1. Sociodemographic, lifestyle and health-related characteristics of the participants in the baseline data collection. Curitiba, 2015.

Variables		Total (n=16)
Age (in years)	Mean \pm SD	72.19 \pm 7.20
Sex	Male	68.8%
	Female	31.2%
Marital Status	Married	56.3%
	Divorced/Separated	6.3%
	Widowed	37.5%
Activity	Retirement	68.8%
	Work	31.3%
Lifestyle	Current smoker	12.5%
	Former smoker	31.3%
	Current alcoholic	12.5%
	Former alcoholic	50.0%
	Sedentary	68.8%
Body Composition	Mean \pm SD	27.2 \pm 5.5
	Obese ($\text{tBMI} > 30 \text{ kg/m}^2$)	31.3%
Comorbidities	Hypertension	75.0%
	Diabetes Mellitus	31.3%
	Dyslipidemia	62.5%

†BMI = body mass index.

Source: Own elaboration based on the data obtained in the study.

Most of the participants suffered the stroke in the left MCA (56.2%; n=9); and the remaining (43.8%; n=7) suffered it in the right MCA. Intravenous thrombolysis was performed in 75% of subjects in the follow-up collection phase.

During the second phase of the study, 13 patients were monitored, of which three died before data were collected. After the stroke, the BMI of the patients decreased, achieving a mean of 25.77 \pm 5.92 kg/m².

In terms of frailty, the mean scores increased in all KCL domains from the baseline to the follow-up. However, such differences could be statistically identified in total KCL (p=0.001), IADL (p=0.001), physical domain (p=0.002), socialization domain (p=0.006), and mood domain (p=0.004) (Table 2).

Table 2. Comparison of mean scores in KCL domains between baseline and follow up data collections. Curitiba, 2015.

Variables	Baseline (n=16)	Follow-up (n=13)	p value*
Total KCL score †	9.13 \pm 5.92	16.54 \pm 5.91	0.001
IADL domain ‡	1.19 \pm 1.60	3.54 \pm 1.27	0.001
Physical domain	1.31 \pm 1.70	3.31 \pm 1.44	0.002
Nutrition domain	0.75 \pm 0.68	1.00 \pm 0.58	0.219
Eating domain	1.25 \pm 1.07	1.31 \pm 1.03	0.844
Socialization domain	0.63 \pm 0.89	1.46 \pm 0.52	0.006
Memory domain	1.44 \pm 0.96	2.08 \pm 1.12	0.120
Mood domain	2.44 \pm 1.86	3.92 \pm 1.44	0.004

*p<0.05 significant difference. † KCL: Kihon Checklist. ‡ IADL: instrumental activity of daily living.

Source: Own elaboration based on the data obtained in the study.

In agreement with the results presented in Table 2, there were statistical differences in the percentages of frail subjects between baseline and follow-up data collections. The percentage of frail elderly in IADL (p=0.015), physical (p=0.021) and mood (p=0.021) domains were higher after the stroke. Regarding the total KCL score, there was a tendency towards higher values in the follow-up period (p=0.057), while the socialization domain could not be statistically analyzed as all subjects were considered frail (100%) (Table 3).

Table 3. Percentage of frail subjects in baseline and follow-up data collections. Curitiba, 2015.

	Baseline (n=16) Valid % (n)	Follow-up (n=13) Valid % (n)	p value *
Total KCL Score	75 (12)	92.3 (12)	0.057
IADL domain	18.8 (3)	84.6 (11)	0.015
Physical domain	25 (4)	69.2 (9)	0.021
Nutrition domain	12.5 (2)	15.4 (2)	0.140
Eating domain	31.3 (5)	38.5 (5)	0.835
Socialization domain	50 (8)	100 (13)	-
Memory domain	81.3 (13)	84.6 (11)	0.140
Mood domain	62.5 (10)	84.6 (11)	0.021

* p<0.05 significant difference.

Source: Own elaboration based on the data obtained in the study.

After conducting a different statistical analysis, the Friedman nonparametric test showed a difference in the frailty condition before and after stroke, suggesting an influence of the stroke on frailty (p<0.001). However, there was evidence of frailty regardless of MCA sides (p=0.050).

The relation between BMI and frailty in the baseline collection could not be observed; however, such association was observed in the follow-up (p<0.049) using the Kendall's test.

The median mRS was 4 (n=16), considering that the scale has a score to be used in death cases. The mRS analysis showed a strong relation with total KCL (p=0.002), indicating an important influence of functional loss on the frailty process.

Finally, the median NIHSS was 5 (n=13) and its relation with total KCL was also significant (p=0.027), correlating the deficits caused by stroke with frailty. As expected, the relationship between the mRS and the NIHSS scales in the follow-up collection phase demonstrates that functional loss is a consequence of the stroke (p=0.026).

Discussion

This study compared frailty conditions in the older adults before and after a stroke. When pairing the total KCL score results of baseline and follow-up data, a significant worsening of frailty in the elderly was found (p=0.001), indicating, as expected, that stroke influences the frailty process.

The initial data of total KCL mean scores (Table 2) demonstrated that the studied population already presented signs of frailty, even before the stroke. It is worth noting that the aging process per se is surrounded by accumulated deficits, mainly in the neuroendocrine, immune and muscular-skeletal systems, that can favor a frailer state (2,3,11,12) and are not necessarily caused by a specific disease or adverse health event such as a fall, a stroke or others. However, when any of these conditions occurs, the recovery process depends on how weakened the organism is. (4,11,13,14)

The depletion of physiological mechanisms, caused by frailty, is determinant for coping with acute conditions. This explains the worsening of the total KCL score after the stroke and the increase of frailty percentage in older adults, noting the difficulty of overcoming the deficits caused by the disease. Moreover, a possible negative spiral of losses is observed, as the frail organism is more vulnerable to acute events that, when they occur, worsen even more the frailty process. (3)

Regarding the worsening of frailty aspects after the stroke (Table 2), the physical domain showed greater worsening rates, highlighting issues involving strength, balance and physical resistance, which corroborate the fact that the pathology can cause sensorial and motor losses. (5,15) This was reinforced by the significant correlation between the increase of the NIHSS score and the functional loss measured by mRS.

With respect to functional performance, the ability of performing activities was compromised by the neurological event, in agreement with the failure scores obtained in the IADL domain. This suggests that the pathology can influence dependency on external help to perform activities. Previous studies using KCL have shown the correlation between functional loss and cognitive impairment. (16) In consonance with these findings, it is worth mentioning that stroke may compromise cerebral regions which can lead to apraxia. (5) With this in mind, it is possible to conclude that functional decline in stroke patients is strongly dependent on specific clinical characteristics. (17)

Regarding the memory and mood domains, alterations before stroke in the baseline phase were observed, which can be explained by neuronal aging combined with low reparative capacity of that cell type. (18) Moreover, these aspects may be connected to a mild cognitive impairment that triggers short-term memory and mood disorders, represented by time disorientation, occasional forgetfulness, lack of interest and emotional lability. (18-20) Additionally, depression rates in the aging population may increase as a consequence of pathophysiological issues related to neurotransmitters, social conditions, psychiatric diseases, psychologic traumas, among other factors. (21)

During the follow-up phase, a significant worsening in the mood domain was observed, which may refer to psychological implications associated to the disease. It is estimated that depression can be detected in 20% to 50% of stroke patients (22), as there are related symptoms of sadness, anxiety, tension, lack of interests, among others, due to functional loss, pain, discomfort and cognitive deficits arising from the stroke. (16,23) Some evidence show that people who suffered from a stroke are more prone to memory loss and even to develop vascular dementia. (24,25) In the study, the cognitive alterations were made evident by the higher scores in the memory domain, representing the influence of stroke on the cognitive component of older adults.

It was that 100% of the older adults started to develop socialization issues after the stroke, considering that disabling diseases may limit social participation and, consequently, impose new limitations to their lifestyle. (26) This is evident in the seclusion experienced by these patients after being hospitalized, since they stop leaving their homes. This has consequences in many aspects of their lives—emotionally, professionally and spiritually—and reduces their social acquaintanceship, which is confined to family and closer friends that pay visits. (27)

Regarding nutrition, the mean score increased from the baseline to follow-up phases, but is not statistically relevant. Nevertheless, differences in body composition measured by BMI were observed. The index decreased between data collections, although the sample was still considered overweight after the stroke. In relation to the eating domain, an increase in the mean score between both moments was also observed, although they were not statistically different; the

percentage of subjects with oral dysfunction was similar before and after stroke.

Based on this study, it is possible to state that the deficits caused by a stroke let the sample even frailer and, in consequence, the studied elderly became more susceptible to adverse events such as functional dependence, falls, hospitalizations, institutionalizations and even death. (3,28) For the purpose of assessing frailty before and after stroke, the KCL seems to be an effective tool, as it allows a brief analysis of the main aspects of frailty and can be easily applied. (9,16) Thus, this study emphasizes that frailty screening, as part of the procedures offered by Stroke Units, can be beneficial for both the elderly patients and for the health team as it may guide multidisciplinary intervention, taking care of the main impaired domains of KCL, especially those with more problems before the stroke. Such improvement in opinion and treatment would reinforce comprehensive care to support frailty in older people. (29,30)

This study has some limitations, including the small sample size; some patients did not return for the neurological appointment and did not participate of the follow-up study; additionally, it was performed in only one institution. Future studies conducted to find associations between frailty and stroke should have a greater sample size from different institutions.

Conclusion

This research confirmed the influence of stroke on frailty in elderly patients. Moreover, it demonstrates the importance of assessing frailty to improve treatment in stroke patients. Each KCL domain is valid to detect the increase of frailty associated with stroke, as well as to predict the aspects of the disease that may pose major challenges to the patients' recovery and assist the actions of multidisciplinary teams.

Conflict of interests

None stated by the authors.

Funding

None stated by the authors.

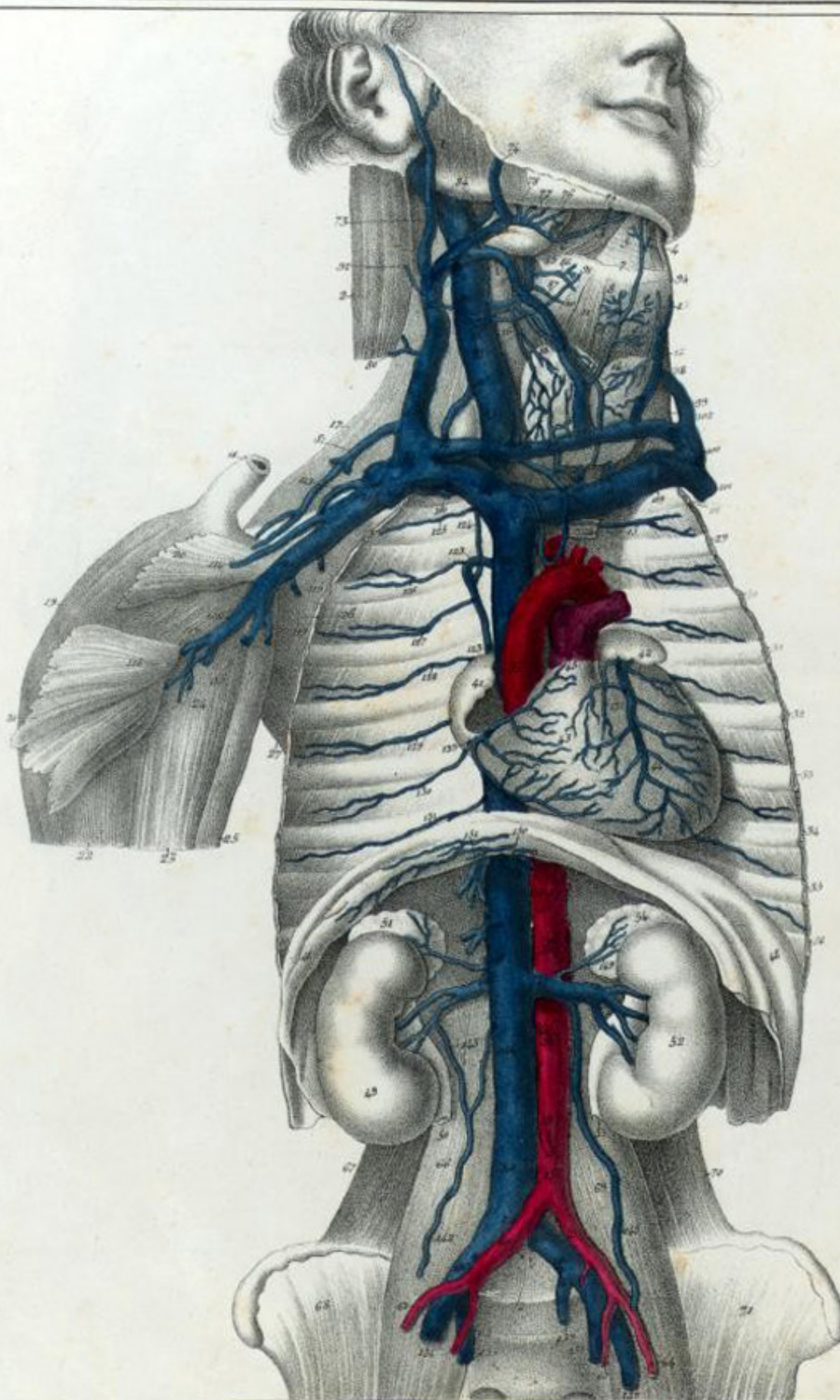
Acknowledgments

This article is the final work of the principal author presented for the conclusion of his residency in Adult and Elderly Health Care. Special thanks to the team of Doctor Marcos Christiano Lange, who made the Stroke Unit available and supported the data collection process.

References

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Census 2010: Population characteristics. Brasília: IBGE; 2010 [cited 2016 Jan 4]. Available from: <https://goo.gl/4YtJ7M>.
2. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681-7. <http://doi.org/bptd3z>.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-56.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62. <http://doi.org/f2d94h>.
5. Smith WS, Hauser SL, Easton JD. Doenças Vasculares Encefálicas. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL,

- editors. Harrison: Princípios de medicina interna. 16th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 2489-2511.
6. Brasil. Lei 10741 de 2003 (outubro 1): Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, Seção 1; outubro 1 de 2003 [cited 2013 Jan 4]. Available from: <https://goo.gl/c2gAiV>.
 7. Nemoto M, Yabushita N, Kim MJ, Matsuo T, Seino S, Tanaka K. Assessment of vulnerable older adults' physical function according to the Japanese Long-Term Care Insurance (LTCI) system and Fried's criteria for frailty syndrome. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(2):385-91. <http://doi.org/czfmmnz>.
 8. Sewo-Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Arai H. Comparison of frailty between users and nonusers of a day care center using the Kihon Checklist in Brazil. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics*. 2014;5(3): 82-5. <http://doi.org/cmqqj>.
 9. Sewo-Sampaio PY, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H. Validation and translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(3):561-9. <http://doi.org/cmqqk>.
 10. Brito RG, Lins LCRF, Almeida CDA, Ramos-Neto ES, Araújo DP, Franco CIF. Instrumentos de Avaliação Funcional Específicos Para o Acidente Vascular Cerebral. *Rev Neurocienc*. 2013;21(4):593-9. <http://doi.org/cmqqm>.
 11. Duarte YAO, Lebrão ML. Fragilidade e Envelhecimento. In: Freitas EV, Py L, editors. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p.1802-1819.
 12. Fried LP, Walston JD, Ferrucci L. Frailty. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, editors. Hazzard's: Geriatric Medicine an Gerontology, 6th ed. Columbus: McGraw-Hill; 2009. p. 1387-1482.
 13. Lourenço RA. A síndrome de fragilidade no idoso: marcadores clínicos e biológicos. *Revista HUPE*. 2008;7(1):21-9.
 14. Tang Z, Wang C, Song X, Shi J, Mitnitski A, Fang X, et al. Co-occurrence of cardiometabolic diseases and frailty in older Chinese adults in the Beijing Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*. 2013;42(3):346-51. <http://doi.org/cmqqn>.
 15. Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira MLP, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey - 2013. *Arc Neuro-Psiquiatr*. 2015;73(9):746-50. <http://doi.org/cmqqn>.
 16. Fukutomi E, Okumiya K, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Kimura Y, et al. Importance of cognitive assessment as part of the "Kihon Checklist" developed by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare for prediction of frailty at a 2-year follow up. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(3):654-62. <http://doi.org/f49t9q>.
 17. Landi F, Onder G, Cesari M, Zamboni V, Russo A, Barillaro C, et al. Functional decline in frail community-dwelling stroke patients. *Eur J Neurol*. 2006;13(1):17-23. <http://doi.org/bpff63>.
 18. Wang Q, Capistrant BD, Ehnholt A, Glymour M. Long-Term Rate of Change in Memory Functioning Before and After Stroke Onset. *Stroke*. 2012;43(10):2561-6. <http://doi.org/f43dm8>.
 19. Cançado FAX, Alanis LM, Horta ML. Envelhecimento Cerebral. In: Freitas EV, Py L, editors. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 232-255.
 20. Yassuda MS, Viel TA, Silva TBL, Alburquerque MS. Memória e Envelhecimento: Aspectos Cognitivos e Biológicos. In: Freitas EV, Py L, editors. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 2046-2056.
 21. Faria CA, Lourenço RA, Ribeiro PC, Lopes CS. Cognitive performance and frailty in older adults clients of a private health care plan. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(5):923-30. <http://doi.org/cmqqs>.
 22. Frank MH, Rodrigues NL. Depressão, Ansiedade, Outros Transtornos Afetivos e Suicídio. In: Freitas EV, Py L, editors. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p.476-495.
 23. Terroni LMN, Leite CC, Tinone G, Fraguas Jr R. Depressão Pós-Avc: Fatores de risco e terapêutica antidepressiva. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):450-9.
 24. Camões-Barbosa A, Sequeira-Medeiros L, Duarte N, Meneses C. Factores Preditivos de Depressão Pós-Acidente Vascular Cerebral. *Acta Med Port*. 2011;24(S2):175-80.
 25. Geib LT. Determinantes sociais da saúde do idoso. *Ciênc Saúde Colet*. 2012;17(1):123-33. <http://doi.org/fzddrd>.
 26. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):80-96. <http://doi.org/cmqqt>.
 27. Girardon-Perlini NMO, Hoffmann JM, Piccoli DG, Bertoldo C. Lidando com perdas: percepção de pessoas incapacitadas por AVC. *REME. Rev Min Enf*. 2007;11:149-54.
 28. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7. <http://doi.org/f2xsxj>.
 29. Chang CI, Chan DC, Nuo KN, Hsiung CA, Chen CY. Prevalence and Correlates of Geriatric Frailty in a Northern Taiwan Community. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(4):247-57. <http://doi.org/d38qq2>.
 30. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433-41. <http://doi.org/cmqqv>.



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61038>

Percepciones sobre factores que inciden en los resultados de las pruebas Saber 11 de la población sorda. Una mirada desde tres instituciones educativas de Bogotá D.C., Colombia

Educational quality and SABER 11 test in deaf students: a perspective from three schools of Bogotá D.C., Colombia

Recibido: 14/11/2016. Aceptado: 19/04/2017.

Juan Camilo Celemin-Mora¹ • Rita Flórez-Romero²

¹ Fundación Saldarriaga Concha - Departamento de Educación y Formación - Grupo de Investigación Fundación Saldarriaga Concha - Bogotá D.C. - Colombia.

² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Comunicación Humana - Grupo de Investigación Cognición y Lenguaje en la Infancia - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Juan Camilo Celemin-Mora. Departamento de Educación y Formación, Fundación Saldarriaga Concha. Carrera 11 No. 94-02, oficina: 502. Teléfono: +57 1 622 6282, ext.: 129. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: jcelemin@saldarriagaconcha.org.

| Resumen |

Introducción. La educación y las formas de evaluación en personas sordas han estado inmersas en planteamientos desde la comunidad oyente limitando el alcance de competencias conforme a las realidades socioantropológicas de esta población.

Objetivo. Categorizar y describir los factores que inciden en los resultados en las pruebas Saber 11 de estudiantes sordos de tres colegios de Bogotá D.C., Colombia.

Materiales y métodos. Estudio con enfoque cualitativo abierto de dos fases: 1) revisión de bases de datos del Instituto Colombiano para la Evaluación de la Educación sobre el desempeño de estudiantes sordos entre los años 2000 y 2011 y 2) desarrollo de seis grupos focales con 54 participantes entre estudiantes, egresados y docentes de tres colegios de Bogotá D.C.

Resultados. Se estructuraron siete categorías de incidencia relacionadas con la condición de la persona sorda, procesos educativos a nivel distrital, formas de exclusión educativa, factores predisponentes a la presentación de la prueba Saber 11, política educativa, desempeño de personas sordas y oyentes.

Conclusiones. En Colombia se debe fortalecer el acceso a la información en lengua de señas y al bilingüismo en español escrito. Prevalece la brecha entre la normatividad educativa y su aplicabilidad, lo que hace necesario reflexionar sobre el desarrollo de competencias y la prueba Saber 11.

Palabras clave: Personas sordas; Personas con discapacidad; Educación de personas con discapacidad auditiva; Participación social (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Education and evaluations for deaf people have been developed based on approaches from the hearing community, limiting the scope of skills according to the socio-anthropological reality of this population.

Objective: To classify and describe the factors involved in the results achieved in the Saber 11 tests by deaf students from three schools of Bogotá D.C., Colombia.

Materials and methods: Open qualitative study developed in two phases: 1) review of the Colombian Institute for the Evaluation of Education (ICFES) databases on the performance of deaf students between 2000 and 2011, and 2) development of six focus groups with 54 participants including students, graduates and teachers from three schools of Bogotá D.C.

Results: Seven categories of impact related to the condition of deaf students were established, as well as educational processes in the city, forms of educational exclusion, underlying factors that affect the presentation of the Saber 11 test, educational policies, and performance of deaf and hearing people.

Conclusions: In Colombia, access to information in sign language and bilingualism in written Spanish should be strengthened. The gap between educational regulations and their applicability is prevalent, which makes it necessary to reflect on the development of skills for the Saber 11 test.

Keywords: Deafness; Competency-Based Education; Social Participation (MeSH).

Celemin-Mora JC, Flórez-Romero R. Percepciones sobre factores que inciden en los resultados de las pruebas Saber 11 de la población sorda. Una mirada desde tres instituciones educativas de Bogotá D.C., Colombia. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):349-56. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61038>.

Celemin-Mora JC, Flórez-Romero R. [Educational quality and SABER 11 test in deaf students: a perspective from three schools of Bogotá D.C., Colombia] Rev. Fac. Med. 2018;66(3):349-56. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61038>.

Introducción

Las pruebas Saber diseñadas por el Instituto Colombiano para la Evaluación de la Educación (Icfes), que tienen como fin contribuir al mejoramiento de la calidad de la educación colombiana (1), se basan en la evaluación de competencias en diferentes áreas de todos los niveles educativos. En específico, para el grado undécimo la prueba Saber 11 incluye competencias en lectura crítica, matemáticas, ciencias sociales y ciudadanas, ciencias naturales e inglés (2).

Como factores asociados a los resultados en este tipo de pruebas se relacionan el factor socioeconómico, pues los mayores puntajes los obtienen aquellas personas que pertenecen a estratos altos y colegios privados; el nivel de repetencia y correlación de la edad, pues a mayor edad y número de años escolares repetidos, menor puntaje (3); la buena formación en la primera infancia; la formación cualificada de docentes; los modelos pedagógicos; la actualización curricular, y la actualización del plan de mejoramiento institucional (4).

En el Saber 11 la prueba de lenguaje incluye competencias interpretativas, argumentativas y propositivas; está mediada por la comprensión de textos a nivel literal, inferencial y crítico, y evalúa el conocimiento de la lengua y la puesta en práctica de la misma en diversos discursos (5).

En la evaluación de las pruebas Saber 11 para personas sordas no hay diferencia en relación a los contenidos y competencias a evaluar, a excepción de la prueba de inglés, ya que esta se excluye debido a que en el proceso escolar del estudiante sordo la segunda lengua corresponde al español lectoescrito, pues su lengua materna es la de señas colombiana (4).

Al analizar los reportes del Icfes relacionados con los desempeños de las personas sordas en estas pruebas, se puede concluir que este desempeño no se aborda desde un enfoque cualitativo, sino que se contemplan en un marco de indicadores poblacionales. Por otro lado, no existe un análisis sobre las percepciones de las personas sordas respecto a la prueba, la significancia ni la incidencia de esta en las oportunidades académicas después de haberla presentado.

Ante los diferentes problemas que afronta la educación de la persona sorda y los objetivos de la presente investigación, Skliar (6) propone tres ejes principales para su análisis: separación entre la educación de las personas sordas y la educación en general; cuestionamiento sobre los poderes y saberes de los oyentes, así como los que tienen los sordos, y relación entre los poderes y saberes de oyentes y no oyentes y su evidencia en las escuelas para sordos.

Paz-Ortega (7) analiza la tensión entre el discurso teórico de la inclusión y la realidad de seis personas sordas en Bogotá D.C., Colombia, y reporta exclusión en el aula de clases de los participantes, pues las interacciones se centraban en temas académicos y dependían de la disponibilidad del intérprete. Además, “aunque no se reporta explícitamente un trato preferencial hacia los estudiantes oyentes, los estudiantes sordos expresan que no se contempla una equiparación de oportunidades, en temas, nuevas explicaciones o refuerzo de ideas que no se comprenden” (7, p125). Asimismo, el autor sostiene que los estudiantes sienten que el nivel de las clases no corresponde a su edad ni expectativa de ser bilingües y en muchas ocasiones perciben al intérprete como una persona que no se identifica con la población sorda y que tiene una pobre preparación pedagógica, escaso dominio de la lengua de señas y poca ética (7).

Este artículo surge como resultado de un estudio realizado en el marco de la Maestría en Discapacidad e Inclusión Social de la Universidad Nacional de Colombia y pretendió categorizar y analizar las opiniones de personas sordas (estudiantes, docentes y egresados) de tres colegios de Bogotá D.C. frente a los factores de incidencia en los resultados en las pruebas Saber 11 entre los años 2000 y 2011.

Materiales y métodos

Se planteó un proceso de investigación cualitativo que incluyó la revisión de bases de datos del Icfes, la selección de los colegios participantes y la realización de grupos focales para recoger las percepciones de las personas sordas sobre la prueba Saber 11.

Al ser una investigación con enfoque cualitativo abierto, se estableció un punto de equilibrio entre la tradición cuantitativa y la cualitativa a nivel epistemológico (8). El estudio se realizó en dos fases: 1) revisión de las bases de datos del Icfes sobre el desempeño de estudiantes sordos en las pruebas Saber 11 entre los años 2000 y 2011 y 2) desarrollo de seis grupos focales de discusión con 54 participantes, entre estudiantes, egresados y docentes sordos de tres colegios de Bogotá D.C., Colombia.

Procedimiento

Revisión documental

Para recolectar la información institucional del desempeño de las personas sordas en las pruebas Saber 11 se consultaron las bases de datos del Icfes. Además, se incluyeron las interrelaciones entre las variables edad, sexo y puntajes por áreas de conocimiento con el fin de seleccionar indicadores estadísticos en estrecha relación con el desempeño de la población sorda.

Grupos focales

El desarrollo de estos grupos permitió conocer las percepciones y reflexiones (9) de la población evaluada sobre política educativa actual, sistema educativo, enfoques para la educación y evaluación de competencias de personas sordas en Colombia a través de la prueba Saber 11, sus implicaciones e incidencias en los procesos de formación.

Se realizaron alrededor de nueve visitas a los tres colegios seleccionados y se contó con apoyo del intérprete, el moderador y la directora de investigación, quien se encargó de monitorear la dinámica del grupo focal. Se solicitó el permiso correspondiente para la grabación y transcripción de las sesiones de discusión. Los protocolos se organizaron por institución visitada y tipo de participantes: estudiantes, egresados y docentes. Al finalizar se obtuvieron nueve transcripciones, insumo para el análisis de contenido, respondiendo así a una coherente lógica de procedimiento en investigación (10).

Criterios de inclusión

Para seleccionar las instituciones educativas y los participantes, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Colegios que tuviesen personas sordas: se seleccionaron las instituciones (tres) educativas que mostraban los puntajes promedio más llamativos para la investigación.
- Instituciones educativas según modalidad de atención: se seleccionó un colegio de educación inclusiva y dos cuyo enfoque fuera la educación especializada para personas sordas, uno de carácter público y otro de carácter privado.
- Participantes: se seleccionaron estudiantes sordos de educación media (grados décimo y once) que durante la ejecución de los grupos focales no hubieran presentado la prueba Saber 11 y docentes y egresados que hubiesen presentado la prueba, preparado a estudiantes para realizar la prueba y manejaran la lengua de señas.

Ética de la investigación

Este estudio tuvo en cuenta las normas éticas descritas en la declaración de Helsinki de 2013 (11), fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia bajo el acta de evaluación número 011-169-18 (12) y se enmarcó en un riesgo mínimo para los participantes. Los permisos para el acceso a las instituciones fueron gestionados a través de los directores de estas y la aprobación de los participantes fue generada a través de firma de consentimiento informado, siguiendo los lineamientos de la ética de investigación en ciencias sociales (4).

Caracterización de los participantes

En total, participaron 35 estudiantes y 15 egresados y docentes. Las edades de los estudiantes oscilaron entre los 16 y 20 años y las de los docentes y egresados entre los 18 y 39 años.

Para el desarrollo de los apartados de resultados y discusión, a fin de preservar la identidad de los participantes, se emplearon como denominaciones estudiantes (ES), docentes (D) y egresados (E).

Análisis de información

Se utilizó la triangulación como estrategia analítica de contrastación sucesiva y multifocal de información proveniente de los grupos focales y la revisión estadística de las pruebas; esto se realizó bajo la adaptación y configuración del enfoque metodológico de la teoría fundamentada (13-15).

Para facilitar la sistematización y ejecución de las tres etapas de codificación propuestas por Strauss & Corbin (13) —codificación abierta, axial y selectiva—, se utilizó el software ATLAS.TI versión 6.2. A partir de la categorización se construyeron cuadros analíticos para organizar los resultados según las categorías emergentes de análisis.

Resultados

Revisión documental

A pesar del acompañamiento del intérprete a la población sorda, se observan diferencias poco significativas entre el desempeño y el puntaje de quienes presentaron la prueba Saber 11 con acompañamiento frente a quienes lo presentaron sin este, estando por encima los primeros solo en algunas áreas (Tabla 1).

Tabla 1. Promedio de resultados en pruebas Saber 11 con y sin acompañamiento de intérprete.

Prueba	Con intérprete	Sin intérprete	Diferencia
Biología	40.21	39.07	1.14
Matemáticas	39.54	38.38	1.16
Filosofía	38.92	37.56	1.36
Física	40.71	41.57	-0.86
Química	39.76	39.47	0.29
Lenguaje	40.18	39.85	0.33
Sociales	39.71	37.69	2.02
Total	275.6	275.21	0.39

Fuente: Elaboración con base en Celemín-Mora (4).

Grupos focales

La presentación de los resultados obtenidos se realiza en el marco de siete categorías contempladas en la triangulación (Tabla 2).

Tabla 2. Relación entre categorías y subcategorías empleadas durante la investigación.

Categoría central	Subcategoría	Aspectos específicos
1. Relación de los resultados con la condición de la persona sorda	Acciones afirmativas solicitadas y derivadas de la condición de la persona	Discapacidad asumida por los estudiantes sordos para exigir flexibilización en la prueba Saber 11 Educación flexible para personas sordas
	Modelo actual sobre inclusión y discapacidad	Rehabilitación auditiva
	Cualificación del talento humano para intervenir en población sorda	Formación con enfoque diferencial para profesionales docentes que trabajan con población sorda
	Actitudes de los docentes frente a estudiantes sordos	Subvaloración de la persona sorda relacionada con la limitación auditiva que presenta
	Falencias y problemáticas identificadas en las políticas públicas relacionadas con la discapacidad	Desarticulación de las políticas públicas Fomento de la desigualdad social de las personas sordas y limitación de oportunidades de inserción en el ámbito laboral gracias a la percepción de la discapacidad
	Aspectos a intervenir para mejorar la situación de las personas sordas	Reconocimiento del estudiante sordo como un sujeto de derechos
2. Exclusión de la persona sorda a partir de las dinámicas institucionales	Evidencia de que el Saber 11 fomenta la exclusión de personas sordas	Presentación de pruebas estandarizadas sobre la contribución a la exclusión de las personas sordas Evaluación de la prueba Saber 11 y la injerencia de los resultados en condiciones que facilitan y ahondan la exclusión de personas sordas
	Educación inclusiva como estrategia inefectiva	Se privilegia la cobertura y no la calidad y se desconocen las implicaciones de la doble condición de la persona sorda
	Dificultades técnicas asociadas al proceso de interpretación que afectan el desarrollo de la prueba Saber 11	Demora en la respuesta asociada con el proceso de interpretación
3. Proceso de interpretación en la formación y presentación de la prueba Saber 11	Talento humano insuficientemente capacitado para efectuar el proceso de interpretación	Baja calidad de los intérpretes Falta de intérpretes Problemas al momento de presentar la prueba relacionados con el proceso de interpretación
	Educación inclusiva	Ley 982 de 2005 Cuestionamiento a la efectividad de la estrategia de educación inclusiva Política educativa versus efectividad de la enseñanza en personas sordas Falta de participación de diferentes actores

Continúa en la siguiente página.

Categoría central	Subcategoría	Aspectos específicos
4. Política educativa	Aspectos positivos de la educación inclusiva	Enfoque que busca eliminar la mirada clínica sobre la sordera y reconoce una mirada socioantropológica
	Educación especializada para personas sordas	Alternativa que debe contemplarse como una opción para el fortalecimiento de la lengua de señas en la población sorda
	Evaluación de competencias	Ajustes que deben hacerse en las pruebas Saber en reconocimiento de la diferencia
5. Comparación del desempeño en las pruebas de las personas sordas y oyentes	Justificación de las diferencias a partir de los resultados de la prueba Saber 11	Bajo desempeño de personas sordas en la prueba
		Desempeño diferencial en el área de lectoescritura
		Evaluación estandarizada para personas sordas y oyentes
	Atribuciones que fomentan la marginación de la población sorda	Desigualdad percibida frente a los oyentes
		Naturalización de las diferencias entre personas sordas y oyentes
6. Factores predisponentes relacionados con la presentación de la prueba Saber 11	Concepciones que inciden negativamente antes y después de la presentación de la prueba	Percepción negativa del desempeño eventual en la prueba
		Percepción negativa sobre el rendimiento de estudiantes sordos en la prueba
		Percepción negativa de las habilidades cognitivas de las personas sordas
	Evaluación desfavorable de las competencias adquiridas	Incertidumbre frente a los contenidos de la prueba
		Incertidumbre frente a la formación recibida para dar cuenta de las exigencias de la prueba
	Relación entre el manejo del código y el resultado obtenido	Motivaciones para presentar la prueba
		Causas de bajos resultados relacionados con el manejo de la lengua de señas
7. Particularidades de la educación para personas sordas en el contexto distrital	Evaluación por competencias	Manejo de procesos cognitivos de nivel superior (abstracciones)
		Relación entre resultados de la prueba Saber 11 y calidad del proceso de formación en educación básica y media
	Barreras para el aprendizaje durante la formación básica y media	Formación en educación básica y media insuficiente para dar cuenta de las demandas de la prueba Saber 11
		Vinculación tardía de personas sordas en el nivel de educación secundaria
	Papel fundamental de la lengua de señas en los procesos de formación y evaluación	Desconocimiento de la lengua de señas
		Lengua de señas como alternativa para evaluar el desempeño de personas sordas
		Problemas relacionados con la lengua de señas
	Bilingüismo	Relación intrínseca con el modelo de educación inclusiva
		Dificultades asociadas al proceso de lectoescritura
	Acceso a la educación superior para personas sordas	Educación superior especializada para personas sordas
	Acceso a la educación superior para personas sordas	Ingreso tardío a la educación superior
		Dificultades para continuar con el proceso de formación superior

Fuente: Elaboración con base en Celemín-Mora (4).

Análisis según factores de incidencia

Relación de los resultados con la condición de la persona sorda

Para docentes y egresados, el desconocimiento de la población sorda como comunidad lingüística minoritaria se relaciona con la exigencia del dominio del idioma inglés en la evaluación de sus aprendizajes, el cual constituye un tercer código lingüístico y no una segunda lengua; esta es una situación que incide de forma directa en los bajos puntajes obtenidos en las pruebas Saber 11 en comparación con los resultados promedio de la población oyente. Por lo anterior, algunos participantes consideran necesaria la creación de políticas de acción afirmativa que reconozcan la diferencia de la comunidad sorda a partir de su cultura y lengua: “el español no es nuestro primer idioma y eso nos va a afectar [...] si a las personas indígenas se lo respetan ¿por qué a nosotros no? [...] eso es lo que tenemos que arreglar en general” D y E.

Otra variable asociada a los bajos resultados es la diferencia entre los contenidos y la metodología durante la educación básica y media de las personas sordas, la cual se da en relación con:

1. Las dificultades que presentan docentes del colegio con enfoque de inclusión al flexibilizar las clases, en el desarrollo de estas y al momento de evaluar los conocimientos: “como institución educativa especial tenemos un currículo flexible, pero esa flexibilidad no aplica en cuanto en las evaluaciones Saber, o sea que no estoy de acuerdo pues con ese tipo de evaluación, más en personas con discapacidad” D y E.
2. La desmotivación que parte del contexto donde la persona sorda se encuentra y conforma una barrera para su aprendizaje y participación laboral: “de nada me sirve sacar un puntaje parecido al del oyente o mejor que él, si en una empresa me van a poner trabajos operativos, como emparador, ya que no conocen la lengua de señas y creen que el sordo es un problema” ES.

Exclusión de la persona sorda a partir de las dinámicas institucionales

Según algunos de los participantes, las pruebas Saber son el reflejo de procesos excluyentes, pues son una herramienta de evaluación diseñada por y para personas oyentes que va tras un saber hegemónico y no hacia un reconocimiento de la diversidad: “Los sordos se esfuerzan por presentar el examen, la familia y la escuela los ayudan pero igual las universidades los excluyen por la falta del idioma del español, ellos tampoco conocen el inglés ellos necesitan un intérprete que los contextualice” D y ES.

En relación a las competencias evaluadas, hay consenso en que el modelo de evaluación de las competencias que utiliza el Saber 11 no se ajusta al desarrollo de la persona Sorda, limitando así la posibilidad de que se evalúen otros saberes que también pueden ser de gran importancia en una etapa de formación superior.

Proceso de interpretación en la formación y presentación de la prueba Saber 11

Si bien se han desarrollado normativas sobre la inclusión de intérpretes en Colombia —Ley 324 de 1996 (16) y Ley 982 de 2005 (17)—, las falencias en su formación generan en los participantes la percepción de que significativo y significado no son compartidos en muchos casos entre intérprete y estudiante sordo (18):

“Durante las clases y presentación de la prueba Saber, la veracidad del enunciado escrito o lo que el profesor enseña

queda sujeto a la comprensión de un tercero, por lo que estamos en desventaja, pues en repetidas ocasiones el intérprete omite información relevante o sencillamente comprende y transmite erróneamente la información” ES.

“Es necesario que el intérprete se dé cuenta que está cometiendo errores [...] necesitan más tiempo para interpretar las pruebas, a veces como que leen rápidamente y ya, responde” D y E.

Política educativa

Las políticas educativas son percibidas en los grupos focales como elementos que permean la práctica docente y a las que responde el diseño e implementación de las pruebas Saber. Algunas de estas se evalúan de manera positiva, como la Ley 982 de 2005 (17), al asociarlas con el reconocimiento de la comunidad sorda en la construcción de acciones afirmativas, mientras que otras, como el decreto 366 de 2009 (19), suscitan críticas:

“Sobre la inclusión en Colombia, desde la constitución del 91 se habla de diversidad [...] Para tener una lógica más que local, es global [...] todos los programas que se comienzan a gestar a partir de la ley tienen falencias desde sus planteamientos, porque no hay profesionales especializados, se hacen son pruebas piloto [...] pero no hay realmente una formación que permita que estos se lleven a cabo” D y E.

“Dicho tipo de normatividad va en contravía de una verdadera educación inclusiva y del respeto por el individuo” D.

Respecto a la percepción sobre calidad educativa, se referencia que aunque los colegios participantes cuentan con los intérpretes requeridos, estipular un número mínimo de diez estudiantes sordos para acceder al servicio de intérprete refleja la carencia de un servicio de interpretación para personas Sordas a nivel nacional que constituye una vulneración de derechos (20).

Los participantes consideran que para una verdadera inclusión, la responsabilidad no debe ser solo del docente, sino que debe existir corresponsabilidad entre comunidad, directivos y estudiantes; esta inclusión permitiría articular acciones en pro del mejoramiento de la calidad educativa a partir de las prácticas, las políticas y la cultura.

Comparación del desempeño en las pruebas de personas sordas y oyentes

Este factor se analizó según los registros en la base de datos y desde una perspectiva cuantitativa. Se evidenció una diferencia poco significativa y no constante entre las instituciones; el único patrón observable fue que las personas sordas de todas las instituciones estuvieron por debajo del puntaje promedio de las personas oyentes, 38.86% y 43.97%, respectivamente.

Los participantes reconocen como causas relacionadas con el bajo desempeño la exposición permanente del oyente al código oral, en el cual se basa el código escrito tanto en la sintaxis como en el vocabulario; la edad tardía en la que inicia en la mayoría de personas sordas la adquisición del español letrado y la lengua de señas, y la desmotivación de las personas sordas frente a la presentación de la prueba Saber 11, pues consideran que, independiente del puntaje que obtengan, es muy difícil obtener un buen trabajo debido a las debilidades en el manejo del código escrito.

Factores predisponentes relacionados con la presentación de la prueba Saber 11

Se evidencian predisposiciones previas y posteriores a la aplicación de la prueba Saber 11, relacionadas con, por un lado, incertidumbre ante la presentación de la prueba, por la inseguridad sobre el acompañamiento del intérprete y sobre si las competencias adquiridas en el bachillerato van a ser suficientes para el desarrollo y buen resultado y, por el otro, motivación por presentar o no la prueba, pues algunos estudiantes se sienten ansiosos y ven en este examen la posibilidad de acceder a una educación superior pública.

“La gente dice que debemos practicar porque ya viene Icfes, pero la forma de las preguntas del Icfes van a ser muy diferentes lo que normalmente estamos leyendo” EST 5.

“Yo no entendía, no eran oraciones que yo usaba, habían también como palabras demasiado elevadas en español y el intérprete tampoco las entendía, entonces no había en realidad como una conexión entre él y nosotros”. EG

Particularidades de la educación para personas sordas en el contexto distrital

Los docentes manifiestan que aunque en las instituciones educativas se hace énfasis en el trabajo por competencias, la prueba Saber 11 evalúa conceptos muy abstractos que requieren de un manejo complejo del vocabulario, como en el caso de las áreas de filosofía, química o física. Asimismo, reportan que no existe claridad sobre lo que mide el Icfes, conllevando a que la formación que se brinda no se ajusta al desarrollo de las competencias esperadas en los estudiantes para resolver dicha prueba.

Por otro lado, hay estudiantes que creen que la mayor dificultad no recae en el diseño específico de la prueba, sino en el de la educación general que recibe la población sorda, siendo esta la que debe transformarse.

“El profesor del distrito prepara su clase para los 40 niños oyentes que tiene [...] el intérprete se las ingeniara para que los estudiantes sordos cojan la idea del profesor, pero la clase está diseñada para estos estudiantes oyentes, no para los sordos, eso ya es exclusión, no hay una verdadera inclusión, no se garantiza el aprendizaje” D y E

Discusión

Relación de los resultados con la condición de la persona sorda

Ante el desconocimiento histórico de la población sorda como comunidad lingüística minoritaria y la exigencia del dominio del idioma inglés, no como una segunda lengua, sino como un tercer código, la Ley 982 de 2005 plantea una ruptura a este paradigma al destacar que la comunidad Sorda “forma parte de su patrimonio cultural y es tan rica y compleja en gramática y vocabulario como cualquier lengua oral” (17). Otras leyes, como la 1346 de 2009 (21) y la 1618 de 2013 (22), ratifican que la educación debe ofrecerse en modos y medios de comunicación idóneos que permitan el máximo desarrollo académico y social y apoyen la identidad lingüística y cultural, propiciando así una educación desde la igualdad, el convivir y la colaboración dentro de una sociedad pluricultural (23).

Exclusión de la persona sorda a partir de las dinámicas institucionales

Se considera que la evaluación deber ser vista desde el paradigma constructivista, tal y como lo plantea Vigotsky, pues este paradigma da cuenta de los procesos metacognitivos y metalingüísticos y, según Morales-García & Yépez-Rodríguez, corresponde a “una evaluación permanente, continua, negociable, democrática, participativa, reflexiva, integral, acumulativa y formativa” (24, p39).

En los contextos escolares actuales se observan dinámicas y relaciones a nivel institucional que asemejan más una integración incipiente que una verdadera inclusión educativa. Como lo plantea Skliar, “El discurso de la integración está impregnado [...] de estereotipos idénticos a los desarrollados en las escuelas especiales y a los cuales asocia, con mucha frecuencia, la eficacia, la eficiencia y la calidad en la educación” (20, p9).

Desde la institucionalidad, la educación del sordo debe partir de su naturaleza bilingüebicultural y contar con un currículo integral y participativo que organice el proceso de enseñanza-aprendizaje de forma coherente, esto a fin de vincular a toda la comunidad educativa; eliminar imaginarios errados de docentes frente a los estudiantes sordos, tales como “Son un grupo de personas que por ley debe permitirse una promoción prácticamente automática, razón por la cual no es necesario exigirles demasiado en cada año académico” (4, p91), y propiciar un trabajo interdisciplinario en el aula, como muestran las investigaciones de Aristizabal *et al*: “Los docentes manifestaban [...] les faltaba un apoyo permanente de un equipo interdisciplinario que pudiera ayudarles a cualificar el proceso de desarrollo del niño y niña sorda” (25, p57).

Herramientas como la Guía 34 para el Mejoramiento Institucional de la Autoevaluación al Plan de Mejoramiento (26) y una adaptación del índice de inclusión permitirán a las instituciones educativas realizar el proceso de autoevaluación de la gestión inclusiva y reconocer el estado actual de la atención a la diversidad (27).

Proceso de interpretación en la formación y presentación de la prueba Saber 11

Aunque ya existe una normativa sobre la inclusión de intérpretes que promulga que el Estado “garantizará y proveerá la ayuda de intérpretes idóneos, a través de los cuales las personas sordas puedan acceder a todos los servicios” (17), Colombia es uno de los países con mayor carencia de un servicio de interpretación para personas sordas (28). Instituciones como la Federación Nacional de Sordos de Colombia, el Instituto Nacional Para Sordos y la Universidad del Valle se han esforzado por la cualificación de intérpretes; sin embargo, es la profesionalización de dicha labor en el campo educativo la que se ha visto dificultada, pues no se han establecido mínimos de exigencia para prestar dicho servicio con calidad y de forma estandarizada.

Atendiendo a lo contemplado en las leyes 361 de 1997 (29) y 1346 de 2009 (21), el Icfes desarrolló una propuesta para brindar, a partir del 2014, un servicio de interpretación de alta calidad que consistió en grabar y proyectar a través de una plataforma virtual la prueba; en esta propuesta participaron los mejores intérpretes del país. Además, flexibilizó la metodología y los contenidos de la prueba, reconociendo la lengua de señas como lengua natural, proponiendo un número menor de preguntas para la población sorda y reemplazando el componente de inglés por el español lectoescrito, preguntas que el estudiante respondería sin intérprete (Tabla 1).

Política educativa

Una de las dificultades frente al cambio del panorama normativo es que la posibilidad de transformación en la orientación de la política

educativa oficial depende de quién esté en el poder (30). Como lo plantean Pedró & Puig (30), las políticas educativas dependen en muchos casos del gobierno del momento y de los intereses de este. Sin embargo, estas iniciativas deben partir de una reflexión permanente y de un Estado que haga participe a la población directamente relacionada en su formulación. Al respecto, Morales-García afirma:

“Somos del criterio que una política educativa para sordos no puede ser impuesta por un gobierno transitorio o emanado sólo por especialistas oyentes. Ella debe ser el producto de la discusión, intercambio y análisis de todos los sectores a quienes afecte su aplicación, es decir, surgir de un consenso” (31, p19).

Por su parte, Fuguet (32) relaciona tres elementos como necesarios en las políticas educativas:

Pertinencia político-social: ajustes perdurables a través del tiempo que vinculen diferentes actores de las comunidades y respondan a necesidades basadas en el contexto.

Interrelación programática: articulación de la normatividad con otros programas del gobierno. Se observan vacíos, pues en Colombia la responsabilidad recae ambiguamente en las instituciones oficiales (33).

Innovación: diseño y puesta en marcha de un currículo flexible que responda a las necesidades y los intereses de todos los estudiantes, a una evaluación negociada y a un docente con capacidad de liderazgo. En la actualidad hay avances que permiten dar cuenta de un enfoque de educación para todos, aunque es necesario trascender de acciones participativas y procesos de formación hacia la evaluación de impacto de estas estrategias y seguir avanzando en la innovación educativa.

Comparación del desempeño en las pruebas de personas sordas y oyentes

Al analizar los desempeños de ambas poblaciones, sin tener en cuenta los años, los sordos presentan un porcentaje de 38.86% en promedio y los oyentes de 43.97%. El promedio del porcentaje de nota en cada uno de los años para personas sordas y oyentes se puede apreciar en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados Promedio estudiantes sordos y oyentes periodo 2000-2011.

Año de presentación pruebas Saber 11	Porcentaje promedio de desempeño de estudiantes sordos	Porcentaje promedio de desempeño de estudiantes oyentes
2000	42.5%	46.5%
2001	41%	44%
2002	42.5%	44.5%
2003	39%	45.5%
2004	41%	45%
2005	39.5%	44%
2006	40%	47%
2007	39.5%	43.5%
2008	38%	43.3%
2009	33.5%	40%
2010	38%	45%

Fuente: Elaboración con base en Celemín-Mora (4).

Factores predisponentes relacionados con la presentación de la prueba Saber 11

En los grupos focales se presenta una predisposición frente a los resultados que obtienen las personas sordas en comparación a los oyentes en las pruebas Saber 11. Muchos de los temores manifestados por los participantes no corresponden con la metodología del examen, por lo que es importante que desde la política educativa se den a conocer los avances y transformaciones que tiene la prueba año tras año, para así mejorar los resultados.

Particularidades de la educación para personas sordas en el contexto distrital

Es necesario analizar la formación y seguimiento a cada intérprete y el modelo lingüístico que este trabaja con personas sordas en las diferentes instituciones educativas. No se puede promulgar el cumplimiento con lo establecido en la Convención Internacional de los Derechos de las Personas con Discapacidad (34) mientras se resta importancia al número y calidad de los profesionales garantes del derecho al acceso a un código lingüístico y la comunicación.

Es necesario brindar mayor atención y cobertura a los centros de formación en lengua de señas a nivel de educación básica y superior, ya que puede verse limitada la interpretación y codificación de conceptos complejos y abstractos abordados en las instituciones educativas y en la prueba Saber 11.

Conclusiones

El ejercicio analítico y reflexivo desarrollado permitió, por un lado, ampliar el reconocimiento sobre la brecha existente entre lo contemplado en la normatividad y la aplicabilidad real de la misma y, por el otro, evidenciar reflexiones de personas sordas sobre necesidades, estrategias pedagógicas específicas para la enseñanza, dificultades observadas durante el proceso de formación, expectativas sobre el acceso a la educación superior y ajustes considerados necesarios a las pruebas Saber.

Es importante generar reflexiones frente al desarrollo de competencias, la fiabilidad de las pruebas Saber en la evaluación de habilidades fortalecidas en el proceso de enseñanza-aprendizaje de toda la población estudiantil y la articulación de los resultados obtenidos con la resolución de problemas específicos y una inclusión laboral posterior de personas sordas.

Se traza como horizonte de investigación la exploración de percepciones de diferentes actores de la comunidad educativa con el fin de construir un marco aproximado a la situación educativa de las personas sordas. Se toma como referente la evaluación de las pruebas Saber 11 que examinan las particularidades del proceso de formación de las personas sordas desde la cotidianidad de las instituciones educativas a nivel distrital o nacional.

Es posible deducir que Colombia se encuentra en un proceso de transición al hablar de educación inclusiva, por lo que a futuro se deberá permitir el acceso a la información en lengua de señas y se debe apuntar al fortalecimiento del bilingüismo en español lectoescrito. Además, se debe velar para que en cada institución educativa existan los ajustes razonables al currículo, para que el intérprete cuente con buen nivel de competencia en lengua de señas y para que los estudiantes tengan un buen manejo del código lectoescrito. No se trata de un cambio de código, sino de una comprensión sociolingüística y cultural de la persona sorda en aras de garantizar una educación de calidad que además beneficie al resto de estudiantes.

El presente artículo se deriva de la tesis titulada “Calidad educativa y pruebas Saber 11: El caso de los estudiantes sordos en tres colegios de Bogotá” (4).

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A los colegios, docentes, estudiantes y demás participantes que hicieron posible esta investigación.

Referencias

1. Instituto Colombiano para la Evaluación de la Educación (Icfes). Nueva estructura de los exámenes de estado para el ingreso a la educación superior y validación del bachillerato académico en un solo examen. Bogotá D.C.: Icfes; 2005.
2. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Estándares básicos de competencias en Lenguaje, matemáticas, Ciencias y Ciudadanas. Guía sobre lo que los estudiantes deben saber y saber hacer con lo que aprenden. Bogotá D.C.: Ministerio de Educación Nacional; 2006 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://goo.gl/7Xz7F1>.
3. Iregui AM, Melo L, Ramos J. Evaluación y análisis de eficiencia de la educación en Colombia. Bogotá D.C.: Banco de la República; 2006.
4. Celemin-Mora JC. Calidad educativa y pruebas Saber 11: El caso de los estudiantes sordos en tres colegios de Bogotá [tesis de maestría]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2015 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://goo.gl/AAATc2>.
5. Instituto Colombiano para la Evaluación de la Educación (Icfes). Saber 2009 ¿Qué se evalúa? Bogotá D.C.: Ministerio de Educación Nacional; 2009 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://goo.gl/i3hKxU>.
6. Skliar C. La educación de los sordos. Una reconstrucción histórica, cognitiva y pedagógica. Mendoza: EDIUNC; 1997.
7. Paz-Ortega WA. Exclusiones amparadas en el discurso de la inclusión educativa desde la perspectiva socioantropológica de los sordos [tesis de maestría]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2010.
8. Guba EG, Lincoln YS. Guidelines and checklist for constructivist (a.k.a Fourth Generation) Evaluation. Beverly Hills: Sage Publications; 1985 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://goo.gl/Vnsnqz>.
9. Canales M, Peinado A. Grupos de discusión. In: Delgado JM, Gutiérrez J, editors. Métodos y técnicas cualitativas de investigación en ciencias sociales. Madrid: Síntesis S.A.; 1999. p. 288-316.
10. Flick U. Introducción a la investigación cualitativa. Madrid: Morata; 2004.
11. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.a Asamblea General de la AMM; 2013.
12. Colombia. Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Resolución 011-169-18: Proyecto “Calidad educativa y pruebas saber 11: El caso de los estudiantes sordos en tres colegios de Bogotá”. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2018.
13. Strauss A, Corbin J. Bases de la investigación cualitativa. Técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundamentada. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2002.

14. **Denzin NK, Lincoln YS.** Handbook of qualitative research. 3rd ed. Londres: SAGE Publications; 2005.
15. **Vasilachis-de Gialdino I.** Estrategias de investigación cualitativa. Barcelona: Gedisa; 2006.
16. Colombia. Congreso de la República. Ley 324 de 1996 (octubre 11): Por el cual se crean algunas normas a favor de la población sorda. Bogotá D.C.: Diario Oficial 42899; octubre 11 de 1996 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://goo.gl/WQXa1r>.
17. Colombia. Congreso de la República. Ley 982 de 2005 (agosto 2): Por la cual se establecen normas tendientes a la equiparación de oportunidades para las personas sordas y sordociegas y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C.: Diario Oficial 45995; agosto 9 de 2005 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://goo.gl/wnMXxe>.
18. **Saussure F.** Curso de Lingüística general. 24th ed. Buenos Aires Editoria Losada; 1945.
19. **Colombia.** Ministerio de Educación Nacional. Decreto 366 de 2009 (febrero 9): por medio del cual se reglamenta la organización del servicio de apoyo pedagógico para la atención de los estudiantes con discapacidad y con capacidades o con talentos excepcionales en el marco de la educación inclusiva. Bogotá D.C.; febrero 9 de 2009 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://goo.gl/iBWMMS>.
20. **Skliar C, Massone MI, Veinberg S.** El acceso de los niños sordos al bilingüismo y al biculturalismo. *Infancia y Aprendizaje*. 1995;18(1-2):85-100. <http://doi.org/fbgxt>.
21. Colombia. Congreso de la República. Ley 1346 de 2009 (julio 31): Por medio de la cual se aprueba la “Convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad”, adoptada por la asamblea general de las Naciones Unidas el 13 de diciembre de 2006. Bogotá D.C.: Diario Oficial 47427; julio 3 de 2009 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://goo.gl/tC994V>.
22. Colombia. Congreso de la República. Ley 1618 de 2013 (febrero 27): Por medio de la cual se establecen las disposiciones para garantizar el pleno ejercicio de los derechos de las personas con discapacidad. Bogotá D.C.: Diario Oficial 48717; febrero 27 de 2013 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://goo.gl/QHoU1Q>.
23. **Amorós A, Pérez P.** Por una educación intercultural. Madrid: Ministerio de Educación y Cultura de España; 1993.
24. **Morales-García AM, Yépez-Rodríguez DI.** Notas para una evaluación pedagógica integral del escolar Sordo. *Revista de Investigación*. 2010;34(70):29-55.
25. **Aristizabal-Bernal C, Rendón-Giraldo E, Valencia-Cardona MA.** Imaginarios que han construido los maestros de básica primaria en torno al proceso de enseñanza-aprendizaje de los niños y niñas sordos integrados a la escuela regular [tesis]. Manizales: Facultad de Educación, Universidad de Manizales; 2013.
26. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Guía 34 para el mejoramiento institucional de la autoevaluación al plan de mejoramiento. Bogotá D.C.: Ministerio de Educación Nacional; 2008 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://goo.gl/YTwUXt>.
27. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Decreto 1290 de 2009 (abril 16): Por el cual se reglamenta la evaluación del aprendizaje y promoción de los estudiantes de los niveles de educación básica y media. Bogotá D.C.; abril 16 de 2009.
28. **Rodríguez MM.** Servicios de interpretación para personas sordas y sordociegas. *El Bilingüismo los Sordos*. 2000;1(4):129-44.
29. Colombia. Congreso de la República. Ley 361 de 1997 (febrero 7): Por la cual se establecen mecanismos de integración social de las personas con limitación y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C.: Diario Oficial 42978; febrero 11 de 1997 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://goo.gl/hCczGU>.
30. **Pedró F, Puig I.** Las reformas educativas: una perspectiva política y comparada. Barcelona: Paidós Ibérica; 1999.
31. **Morales-García AM.** Algunas consideraciones acerca del diseño de una política educativa para sordos a partir de la aplicación de la Técnica de Grupo Nominal y del Estudio Delphi. *Revista de Investigación*. 2003;54:11-28.
32. **Fuguet A.** Análisis de políticas públicas, innovaciones educativas y la investigación. *Investigación y Postgrado*. 1998;12(2):157-77.
33. **Moreno-Angarita M.** Infancia, políticas y discapacidad. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2010.
34. Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Nueva York: ONU; 2008 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://goo.gl/pj7uvb>.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60323>

Efectos del masaje terapéutico sobre la ansiedad y el estrés en población pediátrica

Effects of therapeutic massages on anxiety and stress in the pediatric population

Recibido: 23/09/2016. Aceptado: 20/06/2017.

María Eugenia Serrano-Gómez¹ • María Camila Moreno-Pérez¹ • Maritza Alejandra Gaitán-Montero¹ • Adriana Marcela Susa-Angarita¹ • Jessica Gómez-Henao¹ • Ginna Paola Suárez-Delgado¹ • Katherin Sánchez-Méndez¹

¹ Universidad de La Sabana - Facultad de Enfermería y Rehabilitación - Programa de Fisioterapia - Chía - Colombia.

Correspondencia: María Eugenia Serrano-Gómez. Programa de Fisioterapia, Facultad de Enfermería y Rehabilitación, Universidad de La Sabana. Campus del Puente del Común, kilómetro 7, Autopista Norte de Bogotá, edificio H, módulo D. Teléfono: +57 1 8615555, ext.: 27316. Chía. Colombia. Correo electrónico: maria.serrano4@unisabana.edu.co.

| Resumen |

Introducción. El masaje es una estrategia terapéutica estudiada por diferentes profesionales de la salud y de la cual la literatura reporta efectos que redundan en el bienestar físico y emocional del niño.

Objetivo. Describir el estado del arte en relación con los efectos que genera la aplicación de masaje terapéutico sobre la ansiedad y el estrés en población pediátrica a partir de la evidencia disponible.

Materiales y métodos. Revisión sistematizada que incluyó artículos de naturaleza experimental, en su mayoría ensayos clínicos aleatorizados evaluados mediante la escala PEDro. Las bases de datos consultadas fueron EBSCO, Embase, ScienceDirect, PubMed, BVS y PEDro.

Resultados. En total, se seleccionaron 7 artículos, incluyendo 4 ensayos clínicos aleatorizados y 3 cuasi experimentales.

Conclusiones. La literatura reporta efectos beneficiosos del masaje terapéutico aplicado en población pediátrica; entre ellos, disminución de los niveles de cortisol, mejor adaptación de respuestas fisiológicas frente a estresores, ganancia de peso y mejor organización comportamental y del sueño. Dichos efectos se potencian al aplicar presión moderada, en comparación con técnicas de masaje realizadas con presión ligera.

Palabras clave: Niño; Masaje; Ansiedad; Estrés fisiológico; Fisioterapia (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Massages are a therapeutic strategy studied by different health professionals. Literature has reported positive effects on the physical and the emotional well-being of children.

Objective: To describe the state of the art regarding the effects of therapeutic massages on anxiety and stress relief in the pediatric population based on the available evidence.

Materials and methods: Systematic review including experimental articles, mostly randomized clinical trials, evaluated using the PEDro scale. The databases consulted were EBSCO, Embase, ScienceDirect, PubMed, VHL and PEDro.

Results: Seven articles were selected, including 4 randomized and 3 quasi-experimental clinical trials.

Conclusions: The literature reports beneficial effects of therapeutic massages on the pediatric population, including decreased cortisol levels, better adaptation of physiological responses to stressors, weight gain and better behavioral and sleep patterns. These effects are potentiated by moderate pressure, compared to massage techniques performed with light pressure.

Keywords: Child; Massage; Anxiety; Stress, Physiological; Physical Therapy Specialty (MeSH).

Serrano-Gómez ME, Moreno-Pérez MC, Gaitán-Montero MA, Susa-Angarita AM, Gómez-Henao J, Suárez-Delgado GP, *et al.* Efectos del masaje terapéutico sobre la ansiedad y el estrés en población pediátrica. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):357-63. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60323>.

Serrano-Gómez ME, Moreno-Pérez MC, Gaitán-Montero MA, Susa-Angarita AM, Gómez-Henao J, Suárez-Delgado GP, *et al.* [Therapeutic massage's effects on anxiety and stress in paediatric population]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):357-63. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60323>.

Introducción

El creciente interés por investigar los beneficios del masaje ha sido motivo para que entidades de gran trayectoria investigativa en países como Canadá, EE. UU., Japón y China se enfoquen en este como una estrategia terapéutica frente a diferentes fenómenos de interés en salud. Es así como, por ejemplo, el Touch Research Institute de la University of Miami Miller School of Medicine se ha dedicado a validar los efectos terapéuticos del masaje como alternativa para la salud (1).

Como estrategia de intervención, el masaje terapéutico ha sido estudiado y aplicado en diferentes etapas del ciclo vital. En específico, el masaje pediátrico —definido como la manipulación de tejidos blandos— se destina a promover la salud y el bienestar del niño y se aplica en diferentes rangos de variabilidad en cuanto a la presión, el ritmo y la modalidad seleccionada (2).

De acuerdo con Sinclair (3), el masaje terapéutico en etapas pediátricas genera efectos no solo físicos sino emocionales; los más reportados por la literatura son relajación del tejido miofascial y muscular, reducción de la espasticidad y aumento de la extensibilidad muscular. Dichos efectos están relacionados con el incremento de la circulación sanguínea y linfática, lo que a su vez estimula la oxigenación tisular y aumenta la velocidad de eliminación de sustancias citotóxicas y de desecho; lo anterior convierte al masaje terapéutico en una herramienta útil para disminuir signos y síntomas adversos en condiciones específicas de salud.

Relacionado con el masaje terapéutico aplicado en población pediátrica, la literatura disponible incluye gran variedad de diseños metodológicos y desenlaces; además, muchos estudios concluyen que se requiere de investigaciones más robustas y con mejor calidad metodológica para recomendar el masaje como una estrategia de intervención terapéutica que favorece la calidad de vida del niño al reducir síntomas como la ansiedad y el estrés, que son consecuencia de la incertidumbre o molestias propias de alguna enfermedad o condición.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo de investigación se centró en describir el estado del arte en relación con los efectos que genera la aplicación de masaje terapéutico sobre la ansiedad y el estrés en población pediátrica, de acuerdo a la mejor evidencia disponible.

Materiales y métodos

Teniendo en cuenta el objetivo de la presente investigación, se realizó una revisión sistematizada de literatura (4) cuya pregunta se construyó tomando como referencia la estrategia PICO (5). La pregunta se formuló de la siguiente manera: de acuerdo a la evidencia disponible ¿cuáles son los efectos de la aplicación de masaje terapéutico sobre la ansiedad y el estrés en población pediátrica?

El plan de búsqueda de la literatura incluyó bases de datos; búsquedas manuales en bola de nieve; consulta con expertos; literatura gris como actas de congresos y tesis de postgrado; repositorios, y resúmenes de congresos. Con ello se obtuvieron las unidades de análisis propias de la presente investigación, que fueron estudios de tipo experimental.

Los expertos consultados en Colombia fueron fisioterapeutas que trabajaban en instituciones de salud y quienes negaron contar con

estudios de buena calidad metodológica relacionados con el tema de investigación. A nivel internacional se obtuvo comunicación con Tiffany Field, directora del Touch Research Institute de la University of Miami Miller School of Medicine, se tuvo acceso a las investigaciones allí realizadas a través de la página web del instituto y se encontraron dos artículos que fueron escogidos por título y año de publicación para ser analizados en su calidad metodológica y su posibilidad de inclusión en el presente estudio.

Con el fin de realizar la búsqueda en bases de datos, y teniendo en cuenta la pregunta de investigación, se llevó a cabo una exploración inicial para la selección de palabras clave en el descriptor DeCS; el resultado de la búsqueda arrojó los siguientes términos:

- Recién nacido (R) / Infant, newborn (In)
- Infante (I) o Lactante (L) / Infant (I)
- Preescolar (P) / Child, preschool (Cp)
- Niño (N) / Child (C)
- Niño hospitalizado (Nh) / Child, hospitalized (Ch)
- Masaje (M) / Massage (M)
- Ansiedad (A) / Anxiety (A)
- Estrés fisiológico (E) / Stress, physiological (S)

Las bases de datos consultadas fueron: EBSCO, Embase, ScienceDirect, PubMed, BVS y PEDro. Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron: estudios realizados con población infantil; utilización del masaje como estrategia de intervención dirigida a afectar las variables resultado; medición de las variables resultado: ansiedad y estrés fisiológico; estudios publicados entre 2005 y 2015; estudios de naturaleza experimental; estudios en inglés y español, y alta calidad metodológica según la escala PEDro —puntuación >5— (6).

Las revisiones fueron realizadas en cada una de las bases de datos, en los dos idiomas y en seis momentos diferentes de búsqueda para cada una de las variables resultado; además, se combinaron los términos con operadores booleanos, tal como se registra en las Figuras 1 y 2.

La selección de palabras clave tuvo en cuenta las definiciones en DeCS relacionadas a continuación:

- *Recién nacido*: lactante durante el primer mes después de su nacimiento.
- *Infante o lactante*: persona entre 1 y 23 meses de edad.
- *Preescolar*: persona entre los 2 y 5 años de edad.
- *Niño*: persona entre 6 y 12 años de edad.
- *Niño hospitalizado*: niño hospitalizado para recibir cuidados por corto tiempo.
- *Masaje*: manipulaciones sistemáticas y metódicas de los tejidos del cuerpo que mejor puede realizar con las manos con el fin de afectar los sistemas nervioso y muscular y la circulación general.
- *Ansiedad*: sentimiento o emoción persistente de pavor, aprehensión o desastre inminente, pero no incapacitante como en los trastornos de ansiedad.
- *Estrés fisiológico*: efecto desfavorable de los factores ambientales (estresantes) en las funciones fisiológicas de un organismo. El estrés fisiológico prolongado sin resolver puede afectar la homeostasis del organismo y puede conducir al daño o a afecciones.

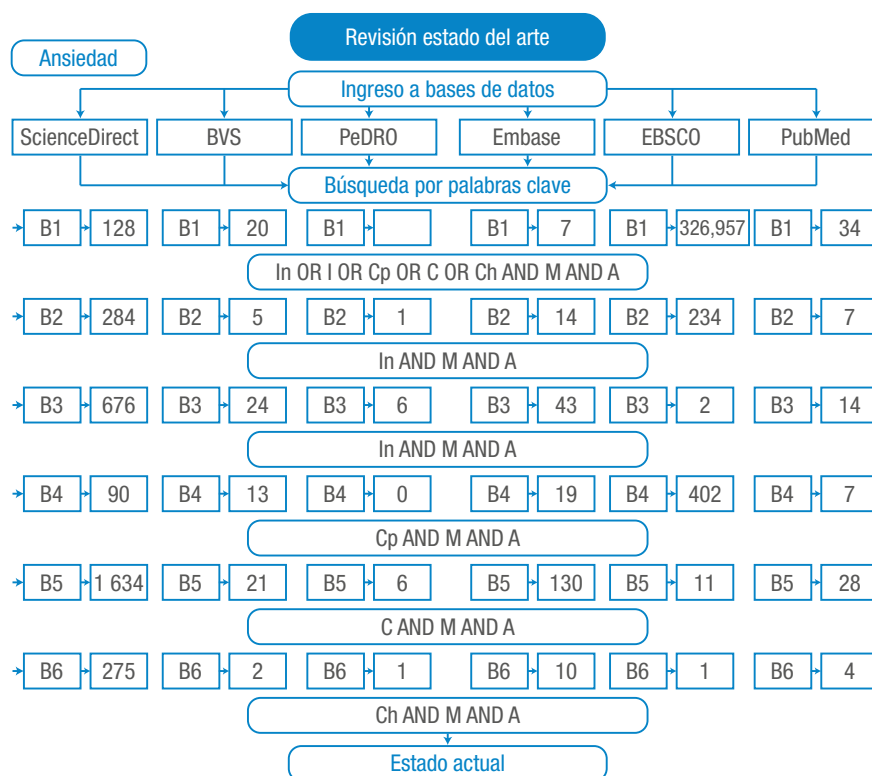


Figura 1. Mapa de búsqueda relacionado con la variable resultado “Anxiety”.

Cp: Child,preschool; I: Infant; In: Infant,newborn; M: Massage; C: Child; Ch: Child,hospitalized; A: Anxiety; S:Stress

Fuente: Elaboración propia.

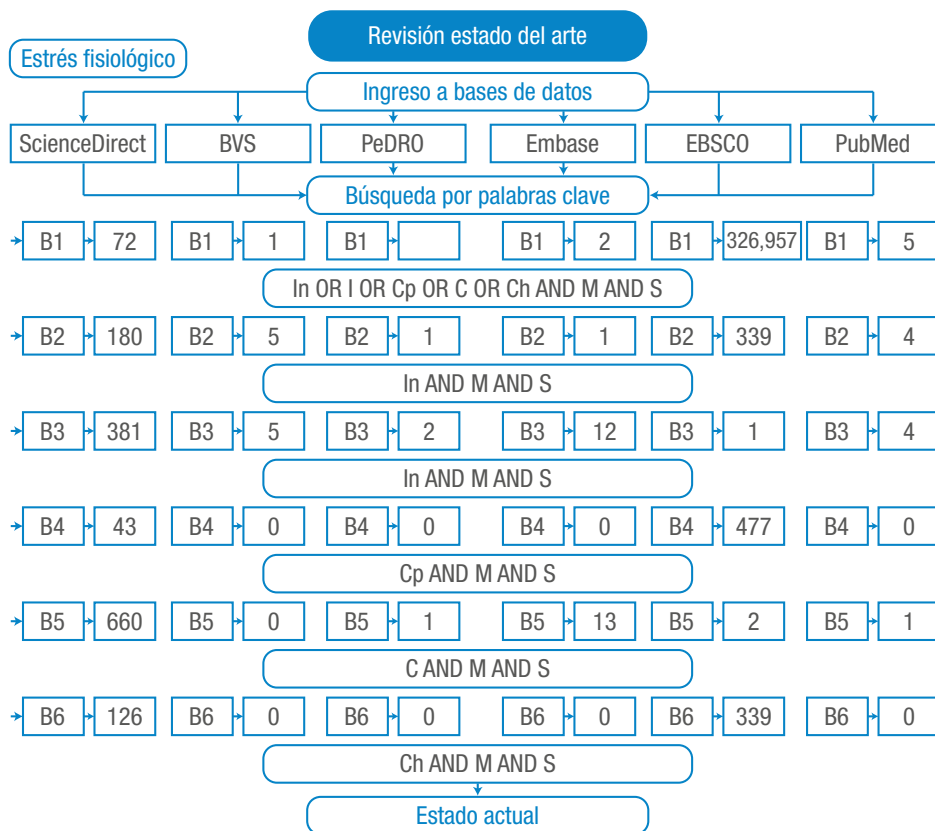


Figura 2. Mapa de Búsqueda relacionado con la variable resultado “Stress, physiological”.

Cp: Child,preschool; I: Infant; In: Infant,newborn; M: Massage; C: Child; Ch: Child,hospitalized; A: Anxiety; S:Stress

Fuente: Elaboración propia.

Resultados

El proceso de búsqueda a través de palabras clave en las bases de datos consultadas arrojó 35 318 artículos; a través de la página web del Touch Research Institute se identificaron 2 más que cumplieron con los criterios iniciales de inclusión. A través de un proceso de cribado se seleccionaron 326 artículos por título y resumen; de estos, 312 fueron excluidos por no cumplir con la totalidad de criterios de inclusión. Posterior a ello, fueron seleccionados 14 artículos para ser revisados a

texto completo en su calidad metodológica; este último paso dio lugar a la exclusión de 7 publicaciones más, lo que arrojó un total de 7 artículos que al final fueron elegidos para la presente investigación (Figura 3). El lugar de procedencia de la literatura seleccionada se concentró en EE. UU. (3 artículos), los demás artículos provenían de Holanda, India, Corea y Turquía.

En las Tablas 1, 2 y 3 se muestran, respectivamente, características metodológicas de los estudios, tipo y características de la intervención y valoración del efecto.

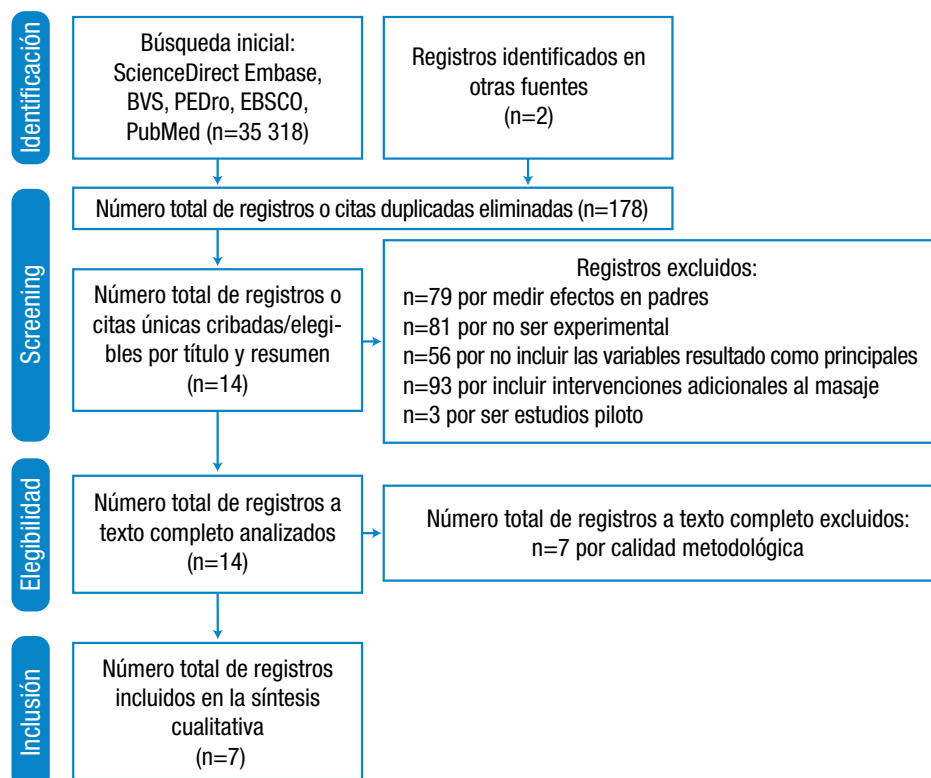


Figura 3. Proceso de selección de las unidades de análisis.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Características metodológicas de los estudios.

Estudio	Año de publicación	Grupo de estudio /condición	Variable resultado	Tamaño muestra (n)	Diseño del estudio	Escala PEDro
de Jong <i>et al.</i> (7)	2011	Niños postquirúrgicos de cirugía craneofacial	Ansiedad	59	ECA	6
Vijayalakshmi (8)	2015	Asmáticos	Ansiedad	238	ECuE	5
Field <i>et al.</i> (9)	2006	Recién nacidos de madres con depresión	Estrés fisiológico	64	ECA	6
Lee (10)	2005	Niños prematuros	Estrés fisiológico	26	ECA	5
Hernández-Reif <i>et al.</i> (11)	2007	Niños prematuros	Estrés fisiológico	36	ECA	6
Im & Kim (12)	2009	Niños prematuros	Estrés fisiológico	59	ECuE	5
Celebioğlu <i>et al.</i> (13)	2015	Niños que reciben terapia intratecal / aspirado médula ósea	Ansiedad	25	ECuE	5

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECuE: estudio cuasiexperimental.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Tipo y características de la intervención.

Estudio	Método	Tiempo de aplicación (min)	Período de intervención (días)	Frecuencia aplicación	Ambiente aplicación
de Jong <i>et al.</i> (7)	Masaje con esencias Técnica M	10	1	1v/día	Hospitalario
Vijayalakshmi (8)	Effleurage	20-30	30	1v/día	Hospitalario
Field <i>et al.</i> (9)	Protocolo del estudio	20	112	2v/sna	Hogar
Lee (10)	Protocolo de Field	15	10	2v/día	Hospitalario
Hernández-Reif <i>et al.</i> (11)	Stroking	15	5	3v/día	Hospitalario
Im & kim (12)	Técnicas Yakson y Gentle Human Touch	15	15	2v/día	Hospitalario
Celebioğlu <i>et al.</i> (13)	Effleurage y Petrissage	10-15	1	1v/día	Hospitalario

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Efectos de la intervención.

Estudio	Instrumentos de valoración	Resultados	
		Significancia estadística	Contraste entre grupos
de Jong <i>et al.</i> (7)	Comfort Behavioural Scale	p=0.9	I=C
Vijayalakshmi (8)	Modified Spence Children Anxiety Scale	p=0.001	I>C
Field <i>et al.</i> (9)	Brazelton Neonatal Behavior Assessment Scale	p=0.01	PM>PL
Lee (10)	Scafidi <i>et al.</i> Scale: Behavioral States	Estado sueño p=0.000 Llanto p=0.04 Activ morota p=0.004	I>C
Hernández-Reif <i>et al.</i> (11)	Behavior Observations	p<0.05	I>C
Im & Kim (12)	Parcial de orina: niveles de cortisol y norepinefrina. Anderson Behavior State Scale	p<0.001	II>C
Celebioğlu <i>et al.</i> (13)	Escala Análoga Visual para Ansiedad	p<0.05	I>C

I=C: no existió diferencia entre grupos; I<C: mejores resultados para el grupo control; I>C: mejores resultados para el grupo intervención; II>C: mejores resultados para los grupos intervención; PM>PL: mejores resultados con presión moderada que presión ligera.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Los estudios reportados en esta revisión fueron de naturaleza experimental y cumplieron con los demás criterios de inclusión; además, tuvieron en cuenta la medición de alguna de las variables dependientes o resultado: ansiedad (3 artículos) o estrés fisiológico (4 artículos). En su mayoría, la población de estudio estuvo conformada por recién nacidos e infantes —sobresale la prematuridad como fenómeno de estudio de interés— y priman las intervenciones realizadas en ambiente hospitalario.

En su totalidad, los reportes de las investigaciones incluidas en el presente estudio dan a conocer las estrategias y el método/protocolo de intervención e incluyen de manera general la intensidad, la frecuencia y la duración de los procedimientos. Se registró el uso de métodos de masaje terapéutico como el protocolo de Field y las técnicas M —desarrollada y registrada por Jane Buckle—, Effleurage, Petrissage, Stroking, Yakson y GHT —descritas por Lee (14) y Jay (15), respectivamente—.

El estudio de Field *et al.* (9), realizado durante la etapa gestacional, evaluó el comportamiento de los recién nacidos de madres con depresión a través de dos tipos de intervención: técnicas de masaje con presión ligera y moderada. El grupo de neonatos cuyas madres recibieron masaje con presión moderada obtuvo respuestas que representan mejor adaptación frente a comportamientos relacionados con excitabilidad y depresión de acuerdo a la escala de Brazelton.

Los resultados del estudio en mención están de acuerdo con otras investigaciones respecto a que la utilización de presión moderada en el masaje genera mejores resultados que cuando se realiza una técnica que incluye presión ligera; Field *et al.* (16) y Field *et al.* (17) realizaron investigaciones con bebés a término y pretérmino, demostrando que el masaje con presión moderada ejerce mejores efectos sobre la ganancia de peso, el comportamiento del sueño y el estrés fisiológico, en comparación con el masaje realizado con presión ligera. Estos datos, combinados, sugieren que la terapia de masaje con presión moderada puede conducir a una mayor relajación corporal y menor estrés fisiológico a través de la estimulación de los receptores de la presión.

Los estudios de Lee (10), Hernández-Reif *et al.* (11) e Im & Kim (12), realizados en niños prematuros, reportan de manera general mejores resultados sobre el estrés fisiológico cuando se aplican técnicas de masaje que cuando se carece de ellas dentro del tratamiento convencional. El estudio de Lee (10) incluyó una intervención con masaje basada en el protocolo de Field *et al.* (18); evaluó el estado del sueño, llanto y actividad motora como indicadores del estrés fisiológico neonatal, y demostró que la utilización del masaje como medio terapéutico favorece la organización comportamental y las respuestas fisiológicas del recién nacido prematuro.

La investigación de Hernández-Reif *et al.* (11) se originó a partir de una problemática que se encuentra bien documentada: los niños prematuros están expuestos a numerosos estímulos estresantes

derivados del entorno de una unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN). Al convertirse en estímulos crónicos, dichos estresores pueden asociarse con problemas neuroconductuales o del neurodesarrollo, tal como lo reportan Grunau *et al.* (19) y Mitchell & Boss. (20).

Además, en los resultados de su estudio, Hernández-Reif *et al.* (11) reportan menor estrés fisiológico en los prematuros del grupo intervención que en aquellos pertenecientes al grupo control. Estos resultados también pueden sugerir que la terapia de masaje desensibiliza al recién nacido prematuro con el medio ambiente estresante de la UCIN, tal vez al activar mayores períodos de actividad parasimpática, como se ha documentado en estudios previos como el de Diego *et al.* (21).

Por otro lado, en el estudio realizado por de Jong *et al.* (7), el masaje no demostró ser una estrategia de intervención estadísticamente significativa frente a los cuidados estándar en la variable ansiedad medida mediante la escala de comportamiento y confort; en este estudio se examinaron los efectos del masaje terapéutico mediante la técnica "M" con el uso de aceite de mandarina o almendra en comparación con los cuidados post-operatorios estándar de cirugía craneofacial en niños entre 3 a 36 meses y cuya intervención se realizó durante 10 minutos utilizando una presión ligera a velocidad lenta, constante y rítmica en manos, brazos y piernas de los niños. Frente a estos resultados, y después de la revisión bibliográfica realizada en el estudio, no se encontraron investigaciones que reunieran los criterios de inclusión básicos necesarios para establecer una comparación de los efectos del masaje terapéutico en el cuidado post-operatorio de cirugía craneofacial en población pediátrica.

Además de los hallazgos anteriores, la literatura reporta que el masaje terapéutico en niños favorece la excreción de melatonina y disminuye los niveles de cortisol, factores asociados a la regulación del ritmo circadiano del sueño y a la disminución del estrés fisiológico, respectivamente (3). También se reporta ganancia de peso en los recién nacidos que han recibido masaje terapéutico como estrategia de intervención; dicho efecto se ha relacionado con la regulación de la motilidad gástrica y el aumento de la actividad vagal, que resulta en la liberación de hormonas gastrointestinales que favorecen la absorción de alimentos (21,22).

Como resultado de las investigaciones realizadas por Hernández-Reif *et al.* (11), se ha encontrado que el uso de presión moderada durante el masaje contribuye a la reducción corporal de los niveles de cortisol y catecolaminas, condición que favorece la disminución de la depresión, la ansiedad y el dolor y aumenta la función inmune al incrementar la actividad vagal y disminuir la excitación fisiológica y las hormonas relacionadas con el estrés. Este aumento a nivel vagal es el resultado de la estimulación de los receptores de presión, los cuales mandan la información al sistema límbico (incluyendo estructuras hipotalámicas) involucradas en la secreción de cortisol. Además, se ha demostrado un aumento en el flujo sanguíneo en varias regiones del cerebro, incluyendo la amígdala y el hipotálamo, implicadas en condiciones como la depresión y el estrés.

El masaje terapéutico logra afectar al eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (23), sistema que produce y regula el cortisol y disminuye los efectos negativos que el estrés puede generar sobre el desarrollo de vías y estructuras encefálicas durante los primeros años de vida de un niño (24).

De acuerdo con lo anterior, los efectos del masaje terapéutico sobre factores psicológicos y neuroendocrinos pueden estar mediados por la estimulación de los receptores dérmicos y subdérmicos (inervados por aferentes vagales) que ejercen influencia sobre la función autonómica del sistema nervioso. Según Kandel *et al.* (25), los corpúsculos de Pacini están innervados por aferentes vagales que proyectan sus fibras al núcleo vagal del tracto solitario y luego a las neuronas eferentes del

núcleo ambiguo y motor dorsal del nervio vago; lo anterior resulta en un incremento de la actividad vagal, secundario a estímulos de presión moderada sobre la piel y tejidos adyacentes.

Otros efectos del masaje terapéutico en población pediátrica incluyen mejora en la mecánica ventilatoria en patologías como el asma y la fibrosis quística. Un estudio realizado por Fattah & Hamdy (26) demostró un aumento significativo en las variables espirométricas VEF1 y VEF1/CVF en niños luego de ser intervenidos con masaje terapéutico durante 5 semanas, en comparación al grupo control, el cual recibió un tratamiento estándar para el asma. Hernández-Reif *et al.* (27) aplicaron masaje en población pediátrica con diagnóstico de fibrosis quística y encontraron un aumento en el flujo espiratorio máximo y una reducción en los niveles de ansiedad luego de 1 mes de tratamiento.

Adicional a los importantes efectos reportados, Sinclair (3) resalta la reducción del dolor, referenciando al Touch Research Institute como pionero en la ejecución de estrategias de masaje terapéutico con fines analgésicos. El mecanismo que se usa con mayor frecuencia para explicar los efectos del masaje terapéutico sobre el dolor se basa en la teoría de la compuerta, traducida en la lentificación de la transmisión de estímulos dolorosos en relación con aquellos recibidos por la presión transmitida a través del contacto manual. Kubsch *et al.* (28) realizaron estudios de experimentación en un departamento de urgencias pediátricas y encontraron, además de reducción del dolor, disminución de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca a través de técnicas de masaje realizadas, en su mayoría, con la presión de los dedos.

Conclusiones

La literatura reporta efectos beneficiosos del masaje terapéutico aplicado en población pediátrica; entre ellos, disminución de los niveles de cortisol, mejor adaptación de respuestas fisiológicas frente a estresores, ganancia de peso y mejor organización comportamental y del sueño. Dichos efectos se potencializan al aplicar presión moderada, en comparación con técnicas de masaje realizadas con presión ligera.

Lo anterior invita a una mayor participación investigativa por parte de los profesionales de la salud, incluyendo fisioterapeutas, profesionales cuyo objeto de estudio incluye respuestas de adaptación fisiológica modificables a través de técnicas como el masaje terapéutico. A partir de la revisión de literatura realizada, es válido proponer y desarrollar estudios de investigación con alto rigor metodológico que permitan determinar el efecto ejercido por la aplicación de técnicas de manipulación de tejidos blandos, por ejemplo inducción miofascial sobre situaciones de salud en población pediátrica en que la ansiedad y el estrés sean condiciones permanentes.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por las autoras.

Financiación

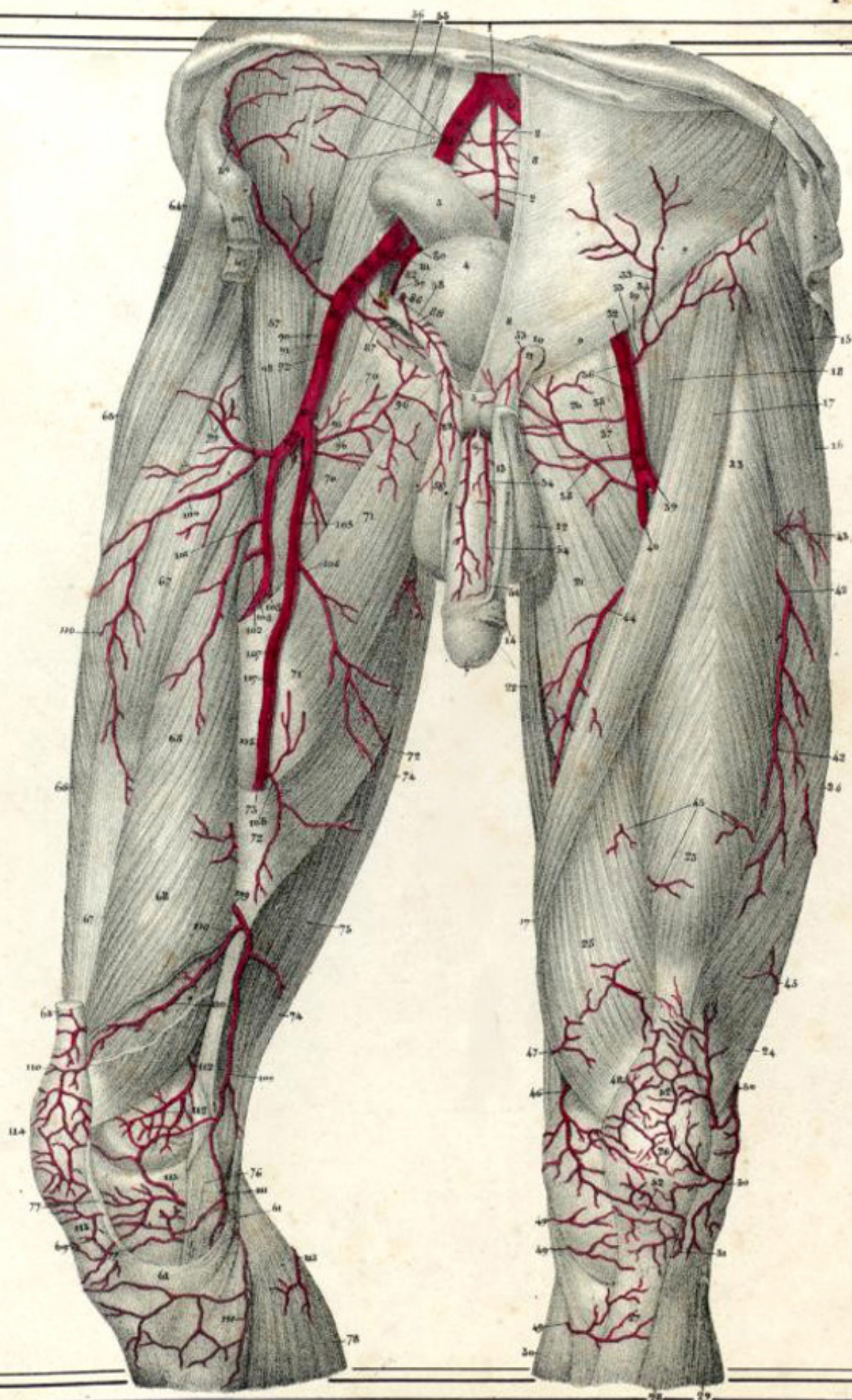
Además de los recursos propios, el presente proyecto contó con el apoyo de recursos institucionales provenientes de la Universidad de La Sabana.

Agradecimientos

A la Universidad de La Sabana por el apoyo permanente en el desarrollo del proyecto.

Referencias

1. **Fritz S.** Fundamentos del masaje terapéutico. Madrid: Elsevier; 2004.
2. **Beider S, Mahrer NE, Gold JI.** Pediatric massage therapy: an overview for clinicians. *Pediatr Clin North Am.* 2007;54(6):1025-41. <http://doi.org/dhphjx>.
3. **Sinclair M.** Pediatric Massage Therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. **Guirao-Goris SJ.** Utilidad y tipos de revisión de literatura. *ENE.* 2015;9(2). <http://doi.org/cmrh>.
5. **Da Costa-Santos CM, De Mattos-Pimenta CA, Cuce-Nobre MR.** Estrategia pico para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda de evidencias. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2007;15(3).
6. **Gómez-Conesa A.** Escala PEDro-Español. Murcia: Asociación Española de Fisioterapeutas y Unidad de Metaanálisis de la Universidad de Murcia Actualizado; 2012 [cited 2015 Aug 27]. Available from: <https://goo.gl/dqCw3s>.
7. **de Jong M, Lucas C, Bredero H, van Adrichem L, Tibboel D, van Dijk M.** Does postoperative 'M' technique massage with or without mandarin oil reduce infants' distress after major craniofacial surgery? *J Adv Nurs.* 2011;68(8):1748-57. <http://doi.org/cbnk4p>.
8. **Vijayalakshmi N.** Effectiveness of massage therapy on anxiety among asthmatic children hospital based interventional study. *Int J Pharm Bio Sci.* 2015;6(4):328-33.
9. **Field T, Hernández-Reif M, Diego M.** Newborns of depressed mothers who received moderate versus light pressure massage during pregnancy. *Infant Behav Dev.* 2006;29(1):54-8. <http://doi.org/fkmr9g>.
10. **Lee HK.** The effect of infant massage on weight gain, physiological and behavioral responses in premature infants. *Pubmed. J Korean Acad Nurs.* 2005;35(8):1451-60. <http://doi.org/cmsb>.
11. **Hernández-Reif M, Diego M, Field T.** Preterm infants show reduced stress behaviors and activity after 5 days of massage therapy. *Infant Behav Dev.* 2007;30(4):557-61. <http://doi.org/bkrtzf>.
12. **Im H, Kim E.** Effect of Yakson and Gentle Human Touch versus usual care on urine stress hormones and behaviors in preterm infants: A quasi-experimental study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(4):450-8. <http://doi.org/fq6hd7>.
13. **Çelebioğlu A, Gürol A, Yildirim ZK, Büyükcavci M.** Effects of massage therapy on pain and anxiety arising from intrathecal therapy or bone marrow aspiration in children with cancer. *Int J Nurs Pract.* 2015;21(6):797-804. <http://doi.org/f77zq4>.
14. **Lee D.** The Korean Healing Art of Yakson. Seoul: Mindvision; 2003.
15. **Jay S.** The effects of gentle human touch on mechanically ventilated very-short-gestation infants. *Maternal-Child Nursing Journal.* 1982;11(4):199-259.
16. **Field T, Diego M, Hernández-Reif M.** Moderate pressure is essential for massage therapy effects. *Int J Neurosci.* 2010;120(5):381-5. <http://doi.org/b8w4s3>.
17. **Field T, Diego M, Hernández-Reif M, Deeds O, Figueroide B.** Moderate versus light pressure massage therapy leads to greater weight gain in preterm infants. *Infant Behav Dev.* 2006;29(4):574-8. <http://doi.org/dzpc7n>.
18. **Field TM, Schanberg SM, Scafidi F, Bauer CR, Vega-Lahr N, Gacria R, et al.** Tactile/kinesthetic stimulation effects on preterm neonates. *Pediatrics.* 1986;77(5):654-8.
19. **Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MM, Fitzgerald C, Lee SK.** Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth neonates at 32 weeks' postconceptional age. *Pediatrics.* 2001;107(1):105-12.
20. **Mitchell A, Boss BJ.** Adverse effects of pain on the nervous systems of newborns and young children: A review of the literature. *J Neurosci Nurs.* 2002;34(5):228-36.
21. **Diego M, Field T, Hernandez-Reif M.** Vagal activity, gastric motility and weight gain in massaged preterm neonates. *J Pediatr.* 2006;147(1):50-5. <http://doi.org/fmzc67>.
22. **Field T.** Massage Therapy. *Med Clin North Am.* 2002;86(1):163-71. <http://doi.org/brzw98>.
23. **Nelson CA, Bosquet M.** Neurobiology of fetal and infant development: Implications for infant mental health. In: Zeanah CH, editor. Handbook of infant mental health. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2000.
24. **Gunnar MR.** Quality of early care and buffering of neuroendocrine stress reactions: potential effects on the developing human brain. *Prev Med.* 1998;27(2):208-11. <http://doi.org/dxwn6f>.
25. **Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM.** Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2000.
26. **Fattah M, Hamdy B.** Pulmonary functions of children with asthma improve following massage therapy. *J Altern Complement Med.* 2011;17(11):1065-8. <http://doi.org/drrftw>.
27. **Hernández-Reif M, Field T, Krasnegor J, Martínez E, Schwartzman M, Mavunda K.** Children with cystic fibrosis benefit from massage therapy. *J Pediatr Psychol.* 1999;24(2):175-81.
28. **Kubsh SM, Neveau T, Vandertie K.** Effect of cutaneous stimulation on pain reduction in emergency department patients. *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2000;6(1):25-32. <http://doi.org/bd64qr>.



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62355>

Intervención en un niño con autismo mediante el juego

Play intervention strategies for a child with autism

Recibido: 01/02/2017. Aceptado: 06/06/2017.

Claudia Ximena González-Moreno¹¹ Universidad Iberoamericana de Puebla - Departamento de Humanidades - Puebla - México.

Correspondencia: Claudia Ximena González-Moreno, Departamento de Humanidades, Universidad Iberoamericana de Puebla, Boulevard del Niño Poblano 2901. CP: 72197. Teléfono: +52 222 3723000. Puebla, México. Correo electrónico: clauxigo@hotmail.com.

| Resumen |

Introducción. El autismo es una alteración en el neurodesarrollo en la que se compromete el desarrollo comunicativo, emocional y simbólico del niño, así como la capacidad de establecer relaciones con el adulto y los objetos.

Objetivo. Identificar el impacto del juego en el desarrollo comunicativo, emocional y simbólico de un niño con autismo de 3 años y 6 meses.

Materiales y métodos. Se hizo una entrevista a los padres del niño y una observación a este en el contexto educativo y clínico. Se aplicó una evaluación del desarrollo infantil antes y después de realizar una intervención en la que se empleó el método experimental formativo propuesto por Vigotsky. La investigación fue de carácter cualitativo de tipo descriptivo. La intervención se diseñó considerando las necesidades de desarrollo psicológico del niño en lo que se refiere a la actividad rectora de juego.

Resultados. El juego es un medio efectivo que contribuye con el desarrollo de habilidades comunicativas, emocionales y simbólicas en casos de autismo.

Conclusión. La intervención clínica desde la aproximación psicológica histórico-cultural y la teoría de la actividad tiene impacto positivo en el desarrollo psicológico del niño, se propone de manera intencional y promueve el desarrollo de habilidades de corregulación social que facilitan la interacción comunicativa en casos de autismo.

Palabras clave: Autismo; Desarrollo infantil; Empatía (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Autism is a neurodevelopmental disorder in which the communicative, emotional and symbolic development of the child is disturbed, as well as the capacity to establish relationships with adults and objects.

Objective: To identify the impact of playing on the communicative, emotional and symbolic development of a child with autism aged 3 years and 6 months.

Materials and methods: Qualitative descriptive research. The parents of the child were interviewed and the child was observed in an educational and clinical context. An assessment of child development was made before and after performing the intervention, in which the formative experimental method proposed by Vygotsky was used. The intervention was designed considering the psychological development needs of the child regarding governing activities.

Results: Playing is an effective means that contributes to the development of communicative, emotional and symbolic abilities in cases of autism.

Conclusion: Clinical intervention from a historical-cultural psychology and activity theory approach has a positive impact on the psychological development of the child. This intervention is intentionally proposed and promotes the development of social co-regulation skills that facilitate communicative interaction in cases of autism.

Keywords: Autism; Child Development; Empathy (MeSH).

González-Moreno CX. Intervención en un niño con autismo mediante el juego. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):365-74. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62355>.

González-Moreno CX. [Play intervention strategies for a child with autism]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):365-74. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62355>.

Introducción

El autismo se concibe como una alteración en el neurodesarrollo en la que se ve comprometido el desarrollo comunicativo, emocional y simbólico del niño (1), así como su capacidad de establecer relaciones con los adultos y los objetos (2). En el autismo se afectan tanto los

niveles receptivo y expresivo del lenguaje verbal, en especial en lo que tiene que ver con el código pragmático y semántico, como los sistemas de comunicación no verbal (3). También se ve afectada la intersubjetividad, es decir, el campo afectivo compartido en el que se lleva a cabo la comunicación interpersonal y los signos son creados y generalizados (4).

Los niños diagnosticados con autismo se caracterizan por presentar dificultades en la atención conjunta triádica constituida por el niño, el adulto y el objeto o acontecimiento que concita su atención (2). Esto quiere decir que los niños tienen problemas para interactuar con el adulto y un objeto de manera simultánea. Los autistas tienen dificultades para ver flexiblemente lo que los adultos están mirando, para participar con ellos en el intercambio comunicativo y para hacer con los objetos lo que hacen los adultos (aprendizaje imitativo) (2).

Los niños con autismo realizan muy pocos gestos declarativos y rara vez participan en juegos simbólicos o de personificación (1,2). Los gestos declarativos se refieren a intentos de conseguir que los adultos presten atención a algún objeto o acontecimiento, lo que significa compartir la atención con un adulto para iniciar intercambios comunicativos recíprocos (2,5).

Otras de las características que se presentan en el autismo se refieren a la dificultad en la intencionalidad comunicativa; a la ausencia de sonrisas y de expresiones verbales y no verbales a partir de los 9 meses de edad; a la falta de respuesta a gestos sociales de señalar (2), y a la imposibilidad en el conocimiento de estados mentales del otro, lo que obstaculiza la comprensión de las emociones y las interacciones sociales; esto último se refiere a una dificultad para imaginar el mundo desde la perspectiva del otro (6,7). Los niños con autismo tienen dificultad en el desarrollo metarrepresentacional, lo que tiene que ver con las representaciones de representaciones: uso de símbolos, desarrollo pragmático e imitación simbólica (8). Esto se refiere a dificultades para darle sentido a temáticas conjuntas, para aprender cómo los otros ven el mundo y para desarrollar habilidades de conciencia compartida respecto a la interpretación de intenciones (1).

En niños muy pequeños, la comprensión de la intención es el precursor de la habilidad de escuchar al otro atribuyéndole significado a lo que dice (1,2). Un fallo en este tipo de comprensión se relaciona tanto con el déficit en empatía social o cognición social como con el déficit en la regulación del intercambio social (1,9). Además, en los niños diagnosticados con autismo se encuentra alterada la función ejecutiva (10,11). Las alteraciones en la función ejecutiva, en especial en flexibilidad cognoscitiva, planeación, control inhibitorio y memoria de trabajo, constituyen un elemento cardinal dentro de las manifestaciones del trastorno del espectro autista (12).

En el ámbito internacional se ha estimado que la prevalencia de los trastornos del espectro autista se ha incrementado en los últimos años, pasando de 2 por cada 10 000 habitantes a cifras que oscilan entre 2 y 6.7 por cada 1 000 habitantes; esto significa que hay 1 caso de trastornos del espectro autista por cada 150-500 personas; estudios más recientes reportan 1 caso por cada 180 personas. Así, el autismo se constituye como uno de los trastornos graves más frecuentes que afectan el desarrollo de los niños desde edades tempranas (9).

Los modelos de intervención en los casos de autismo se han orientado desde el enfoque conductual (13), el cognitivo (14) y el de la comunicación (15): en el primero el objetivo de intervención se dirige a modificar la conducta del niño con estrategias de reforzamiento (16); en el segundo se separan las funciones psicológicas y las acciones de intervención se dirigen a la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y el lenguaje (17), y en el tercero la intervención se orienta a la estimulación de las habilidades pragmáticas, las cuales se refieren al uso del lenguaje en contexto (18-20).

De igual forma, hay enfoques que se dirigen a realizar modificaciones especiales en la alimentación, pues algunas investigaciones han comprobado que los niños con autismo tienen dificultad para digerir correctamente las proteínas y caseínas que se encuentran en el gluten y en los lácteos porque ejercen un efecto neurotóxico (21,22); en

otras investigaciones realizadas se identifican mejoras (cambios moderados e intensos) en alguno de los síntomas (gastrointestinales, hiperactividad, interacción social y contacto ocular) (22).

Otros estudios se orientan al tratamiento farmacológico para disminuir síntomas como las conductas autolesivas, la ansiedad y la depresión (23). Sin embargo, permanecen ciertas dudas sobre la seguridad y los efectos adversos de estos medicamentos (24).

La integración sensorial, la cual plantea que el niño con autismo tiene dificultades para procesar estímulos vestibulares, táctiles y propioceptivos, es otro enfoque en el que la intervención se debe dirigir a integrar la recepción de estos estímulos de forma organizada y útil (25,26). Esto quiere decir que todas las modalidades del procesamiento sensorial están relacionadas con la severidad del trastorno, motivo por el que es importante encontrar en qué idioma sensorial habla cada niño, lo cual es clave para conocer cómo funcionan los sentidos de cada niño con autismo, entenderlo y ayudarlo (27,28).

Otro enfoque de intervención se relaciona con la génesis psicológica y de personalidad del niño con autismo. Desde esta perspectiva, en un plano psicológico las funciones de cognición interpersonal se constituyen en la fase crítica e implican procesos previos y concurrentes de desarrollo de la intersubjetividad y de formación de la personalidad (29,30). Al no producirse esos procesos, los niños autistas no pueden descifrar las interacciones en términos intencionales, lo que es un requisito necesario para la construcción de las funciones superiores básicas como destrezas de relación, acción y atención conjunta; teoría de la mente; comunicación; lenguaje dialógico intencional; anticipación; flexibilidad; asignación de sentido a la acción; imaginación, e imitación (1,29,30). Por consiguiente, el tratamiento del niño con autismo es un intento de desarrollar esas funciones alteradas y disminuir las anomalías emocionales o de conducta de que puede acompañarse su trastorno (29,30).

Es importante mencionar que aunque el niño autista no puede constituir las funciones mencionadas por las vías normales de desarrollo —que permiten su adquisición por procesos de interacción y aprendizaje—, puede desarrollar aspectos de ellas —en mayor o menor grado, dependiendo de su trastorno— a través de procesos de enseñanza explícita (1,29,30).

Existe un enfoque alternativo desde el paradigma histórico-cultural y la teoría de la actividad en el que la intervención se realiza considerando las necesidades del desarrollo psicológico del niño y las actividades rectoras (31,32). En la infancia la actividad rectora es el juego, por lo que este constituye una actividad que promueve el desarrollo de las formaciones psicológicas nuevas como la comunicación desplegada, el desarrollo emocional amplio y la función simbólica. Desde esta aproximación, la intervención propone como un aspecto central la zona de desarrollo próximo, la cual se refiere a la posibilidad de realizar diversas acciones en el juego con el apoyo del adulto (32). Después, este apoyo se reduce y el niño empieza a ejecutar de manera independiente las acciones que realizaba de forma colaborativa. El desarrollo psicológico infantil se despliega por medio de la interacción social amplia entre el niño y el adulto, lo que impacta la personalidad infantil. Por esta razón, es crucial la organización de la actividad del niño que proporciona el adulto para modificar su vida psíquica (32).

El objetivo de esta investigación fue identificar el impacto del juego en el desarrollo comunicativo, emocional y simbólico de un niño de 3 años y 6 meses de edad con autismo; este análisis se realizó desde el enfoque histórico-cultural de Vigotsky y la teoría de la actividad.

Materiales y métodos

Participante

Se analizó un niño de 3 años y 6 meses sin antecedentes prenatales que fue diagnosticado con autismo por un neuropsiquiatra. A su nacimiento, el niño pesó 2 480g, tuvo talla de 42cm y Apgar de 8/9. Fue resultado de la primera gestación de una madre de 32 años y un padre de 35 años. El parto fue a las 36 semanas de gestación mediante cesárea con uso de forceps. Como antecedentes del nacimiento los padres reportaron distrés respiratorio (33-36), razón por la que estuvo hospitalizado 1 semana con seguimiento médico posterior.

Los padres describen al niño como un bebé tranquilo que no hacía contacto visual, parecía que no escuchaba cuando lo llamaban por su nombre, no levantaba sus brazos para que lo cargaran ni mostraba interés por comunicarse. Empezó a balbucear a los 10 meses, pero este balbuceo era monótono, lo que quiere decir que no había variaciones en la producción de sonidos que hacía; además, era un balbuceo corto y no buscaba intercambios sociales. Los padres atribuían significado a los sonidos producidos por el niño, sin embargo este no les respondía. El paciente no gateó y empezó a caminar al año y 2 meses.

En la historia clínica se reporta ausencia de la actividad de juego en las edades tempranas, así como dificultades de interacción social con otros niños y adultos. Los padres consultan porque su hijo no habla, no establece contacto visual, no señala con el dedo para mostrar o solicitar alguna necesidad, parece estar desconectado o en su propio mundo, ignora a otros niños y presenta estereotipias, aleteos frecuentes de manos y conductas ritualistas como alinear objetos.

Algunas de las observaciones realizadas por especialistas en desarrollo psicológico infantil (una fonoaudióloga, una neuropsicóloga y una psicóloga) refieren que el niño presentaba dificultades para comunicarse de manera verbal y para establecer interacciones sociales con los otros; también tenía dificultades para expresar emociones de manera adecuada y con frecuencia lloraba y gritaba. El niño se entretenía con algunos objetos circulares, sin utilizarlos de manera cultural, y con frecuencia realizaba movimientos estereotipados como tirarlos y recogerlos; además, su interés se dirigía a observar las llantas de los carros de juguete por largos periodos de tiempo (entre 30 minutos y 1 hora sin cambiar de actividad). También tenía dificultad para establecer sintonía con la atención que los adultos dirigían a objetos externos, lo cual se refiere a la dedicación conjunta (interacciones sociales mediatizadas por objetos), y para hacer lo que los adultos hacían con los objetos (aprendizaje imitativo) (2).

Antes de iniciar la evaluación e intervención que se presenta en este artículo, se señala que al niño le realizaron potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, prueba que se constituye en un procedimiento electrofisiológico sensible para evaluar la integridad de la vía auditiva desde los receptores cocleares hasta el colículo inferior (37). En los resultados de dicha prueba se encontró integridad de las vías auditivas periféricas (nervio auditivo) y centrales (núcleos cocleares). Las cinco primeras ondas (I, II, III, IV y V) reflejaron la función del nervio auditivo y de la vía auditiva a lo largo del tronco cerebral.

Metodología

Se hicieron dos evaluaciones, una pre-test y otra post-test. Después de la evaluación pre-test se trabajó con el método experimental formativo propuesto por Vigotsky (32), el cual se refiere al estudio

del desarrollo de las neoformaciones psicológicas (actividad comunicativa intencional, desarrollo emocional, función simbólica) durante su formación en una actividad característica en la etapa de desarrollo psicológico del niño, que en este caso se trató del juego. El método experimental formativo permite identificar la génesis de los procesos psicológicos en el niño al participar en actividades rectoras al modificar diversas situaciones en su formación.

Tanto para la evaluación como para la intervención se consideraron las necesidades de edad psicológica del niño y los aspectos particulares de su desarrollo. Estos dos procedimientos se relacionaron de forma dialéctica, de tal manera que de la evaluación se obtuvo información que favoreció la intervención.

Evaluación

Para la evaluación se hicieron observaciones del niño en interacción con sus padres. Después, la evaluadora (fonoaudióloga experta en desarrollo psicológico infantil) propuso al niño la realización de actividades con el uso de objetos y juguetes temáticos. Por último, la evaluadora hizo algunas observaciones del niño en el jardín infantil.

Durante la entrevista inicial, los padres manifestaron que se sentían frustrados y desalentados porque no sabían qué sucedía con su hijo y expresaron la necesidad de recibir apoyo para lograr que este empezara a comunicarse.

Durante la valoración en interacción con la familia se observó que los padres intentaron proponer un juego con algunos objetos y el niño los tomaba en sus manos y los tiraba. Ellos lo llamaban por su nombre pero él no respondía. Luego, los padres le dieron un jugo en biberón y él lo aceptó sin mirarlos ni establecer contacto social con ellos, tomó unos sorbos de jugo y, a continuación, tiró el biberón y empezó a llorar.

En la observación realizada en el jardín infantil se encontró que el niño permanecía solo y realizaba movimientos repetitivos con su cuerpo como correr de manera circular en el patio. Cuando el niño llegaba al aula se ponía a llorar y golpeaba la puerta y cuando sus compañeros se acercaban lloraba con más intensidad, después empezaba a tirar los objetos.

Al niño también se le aplicó el protocolo de evaluación diseñado para este estudio (Tabla 1), el cual es de carácter cualitativo y considera necesario identificar la zona de desarrollo próximo, es decir, lo que puede hacer el niño en colaboración con el adulto. El protocolo de evaluación se aplicó en dos momentos: pre-test y post-test, cada uno con una duración de 30 minutos; el primero fue aplicado por una fonoaudióloga experta en desarrollo psicológico infantil y el segundo por una psicóloga del desarrollo infantil al finalizar la intervención con el fin de favorecer la objetividad en la obtención y análisis de los resultados. Como estrategia de evaluación se usó la narración (38) porque esta contribuye a organizar la experiencia del ser humano (39).

El protocolo de evaluación permite conocer las neoformaciones y el estado general del niño estudiado. La evaluación involucra características de la periodización del desarrollo psicológico del niño a partir de la actividad que realiza.

Intervención

La intervención tuvo una duración de 2 años y 6 meses. En cada semana se realizaban cuatro sesiones de manera individual con el niño, cada una con una duración de 60 minutos. En un primer momento se plantearon las etapas de intervención que se presentan en la Tabla 2.

Tabla 1. Estructura del protocolo de evaluación aplicado.

Áreas evaluadas		Descripción	Historias	Materiales
Desarrollo comunicativo	Lenguaje comprensivo	El adulto creaba una historia en la que se identificaba qué comprendía el niño y cómo lo hacía.	Un día de lluvia un osito sintió mucho frío, entonces pidió ayuda a sus amigos del bosque. Llegó el león y le preguntó ¿qué te pasa amigo? El osito ya no podía hablar pero movía sus manos. Le mostró al león que tenía mucho frío. El león le puso una cobija que traía. El osito se sintió feliz y le dio un abrazo al león. • ¿Qué quería el osito? (títere) • ¿Para qué usó el león esta cobija? (títere y cobija) • ¿Cómo se sintió el osito? (imagen feliz-triste-enojado)	Se utilizaron objetos reales (juguetes y objetos de uso cotidiano), dibujos y títeres.
	Lenguaje expresivo	El adulto creaba una historia y solicitaba información verbal y no verbal al niño; se identificaba la habilidad del niño para denominar objetos, utilizar frases y narrar secuencias de eventos. También se determinaba si el niño utilizaba comportamientos no verbales como la expresión facial, la aproximación física y si lograba contestar y formular preguntas.	Un día un gatito quería jugar, entonces empezó a ver qué juguetes tenía. De pronto encontró [...] (pausa) [se esperaba que el niño cogiera algún juguete y dijera su nombre o hiciera gestos (carro-pelota)]. Después llegó su amigo el perro que también quería jugar. El perro vio al gato y también vio [...] (pausa) [se esperaba que el niño cogiera algún juguete y dijera su nombre o hiciera gestos (carro-pelota)]. El gatito y el perro empezaron a jugar juntos, después sintieron mucha hambre. Entonces el gatito fue a buscar [...] (pausa) [se esperaba que el niño cogiera algún juguete temático de comida y dijera su nombre o hiciera gestos (pan-huevo)]. Luego el gatito y el perro comieron y luego se durmieron. • ¿Qué hizo el gatito? • ¿Quién llegó a la casa del gatito? • ¿Qué encontraron el gatito y el perro?	Se utilizaron objetos reales (juguetes y objetos de uso cotidiano), dibujos y títeres.
	Iniciativa en la realización de acciones	A partir de una historia, el adulto identificaba las habilidades del niño para proponer acciones.	Un día soleado un ratoncito muy pequeñito se levantó, entonces [...] (pausa) [se esperaba que el niño cogiera algún juguete o imagen para decir o mostrar acciones que podía hacer el ratoncito].	Se utilizaron objetos reales (juguetes y objetos de uso cotidiano), dibujos y títeres.
	Intersubjetividad	A partir de una historia, el adulto identificaba las habilidades del niño para compartir objetos, situaciones, ideas y experiencias durante la conversación.	Un sapito (títere) quería celebrar el cumpleaños de su amigo Pepe (se le entregaron al niño dos juguetes y dos imágenes de regalos) [se esperaba que el niño compartiera alguno de los juguetes o imágenes con el sapito (títere)]. El sapito organizó todo para que su amigo Pepe estuviera muy feliz porque cumplía 4 años.	Se utilizaron objetos reales (juguetes y objetos de uso cotidiano), dibujos y títeres.
Desarrollo emocional	Expresión de emociones	A partir de una historia, el adulto identificaba de qué manera el niño expresaba emociones de alegría, tristeza, susto y enojo.	Un osito (títere) se sintió alegre porque le regalaron un carro (juguete), después se sintió triste porque su carro se dañó. El osito también sintió susto cuando su carro empezó a sonar muy fuerte y se sintió enojado cuando se dio cuenta que no se podía arreglar su carro. • ¿Cómo se sintió el osito cuando le regalaron el carro? (se utilizaban imágenes que expresaban alegría y tristeza para que el niño señalara o dijera cómo se había sentido el osito) • ¿Cómo se sintió el osito cuando se le dañó el carro? (se utilizaban imágenes que expresaban alegría y tristeza para que el niño señalara o dijera cómo se había sentido el osito) • ¿Cómo se sintió el osito cuando el carro empezó a sonar muy fuerte? (se utilizaban imágenes que expresaban susto y enojo para que el niño señalara o dijera cómo se había sentido el osito) • ¿Cómo se sintió el osito cuando se dio cuenta que ya no se podía arreglar su carro? (se utilizaban imágenes que expresaban susto y enojo para que el niño señalara o dijera cómo se había sentido el osito)	Se utilizaron títeres y dibujos para recrear algunas situaciones particulares.
Desarrollo simbólico	Acciones objetales	A partir de una historia, el adulto solicitaba al niño realizar acciones con algunos objetos.	Un día, un sapito (títere) quería que le alcanzaran un pocillo para tomar jugo. El sapito tenía lastimada su mano, por eso necesitaba que tú le ayudaras a tomar jugo. El sapito también quería pintar en una hoja un niño, pero como tenía muy lastimada su mano no podía, por eso necesitaba que tú le ayudaras a pintar un niño con un lápiz. El sapito se puso muy alegre porque le ayudaste.	Se utilizaron objetos, juguetes temáticos y títeres.
	Función simbólica	A partir de una historia, el adulto solicitaba al niño imitar las acciones realizadas por ella. La evaluadora también realizaba algunos símbolos en el plano gráfico y le pedía al niño utilizarlos en el juego creado por ella.	Un día estaba preparando el desayuno. Entonces busqué pan, huevos y leche (juguetes temáticos). Me gustaba mucho comer pan con miel. Me ayudas a untar miel al pan (acciones imaginarias). Ahora los dos podemos comer pan con miel (acciones imaginarias, representación de acciones de masticar). También podemos preparar un huevo, mira, primero lo partimos y después lo ponemos en el sartén, le ponemos un poquito de sal y lo ponemos en el plato (acciones imaginarias con gestos). Este huevo está muy caliente, debemos dejar que se enfríe (acciones imaginarias: soplar). Ya podemos servir la lechita (acciones imaginarias con gestos). Ahora podemos invitar a alguien a que venga a comer pan con miel. Osito (títere) ven ya está el desayuno. Mira tengo una tacita con miel (símbolo en el plano gráfico), mmm es muy rica ¿quieres probar? ¿Le puedes dar miel al osito mientras yo le frito un huevo? (Indicación para el niño).	Se utilizaron objetos como sustitutos de otros en un juego simbólico.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Etapas de la intervención individual.

Etapas	Definición	Descripción de la intervención
1	Orientada a compartir intereses con el niño	<ul style="list-style-type: none"> Se identificaron algunos intereses del niño Se usaron expresiones verbales claras orientadas al interés del niño
2	Dirigida a facilitar la comprensión de la intención comunicativa y compartirla, para lo cual se consideraron estrategias de atención conjunta como dedicación conjunta, seguimiento de la mirada, imitación de acciones y uso de gestos declarativos	<ul style="list-style-type: none"> Se usaron gestos para señalar y facilitar la comprensión de la intención comunicativa, así como algunos aspectos suprasegmentales del habla (entonación de la voz)
3	Dirigida al desarrollo de habilidades comunicativas verbales (toma de turnos conversacionales) y no verbales en el niño considerando la intencionalidad en la interacción con el otro	<ul style="list-style-type: none"> Se usaron diversos medios objetales como pelotas y carritos para facilitar la comprensión de la toma de turnos conversacionales. Se utilizaron cuentos y se crearon narraciones de situaciones particulares de la historia incluyendo situaciones particulares de la vida del niño
4	Orientada al desarrollo de habilidades relacionadas con la actividad objetual	<ul style="list-style-type: none"> Se hicieron análisis de las características de los objetos: colores, formas, tamaños, texturas
5	Dirigida al desarrollo de habilidades simbólicas en el niño	<ul style="list-style-type: none"> Se ayudó al niño a usar objetos como sustitutos de otros realizando las acciones características del objeto que se sustituía Se ayudó al niño a darle de comer a un osito con cucharas y con biberones.

Fuente: Elaboración propia.

Durante las sesiones de intervención se involucró a los padres del niño, quienes además participaban en sesiones individuales (sin el niño) en donde se presentaba asesoría particular para realizar cambios en las formas de interacción comunicativa con el niño. Algunas de las estrategias se dirigieron a ayudar al niño a tomar turnos en la comunicación utilizando medios verbales (sonidos, palabras y frases cortas) y no verbales (gestos, miradas).

Asimismo, se hacían sesiones vinculadas con el niño y sus padres para estimular habilidades de interacción social con objetivos dirigidos a la iniciación y mantenimiento de la atención conjunta (10), la cual permitió que el niño se pusiera en sintonía con los adultos y que tratara que estos se pusieran en sintonía con él.

Después de cumplir 1 año y 6 meses de intervención individual con el niño y sus padres, se inició una intervención grupal con los compañeros del jardín infantil. En ese momento se empezaron a combinar las intervenciones individuales con las grupales. A nivel grupal se realizaron 80 sesiones de intervención por medio de juego (Tabla 3) en las que participaban 15 niños y 2 adultos (pedagoga infantil y fonoaudióloga) (40,41).

Al finalizar cada mes se realizaba la retroalimentación con los padres del niño y con el jardín infantil (pedagogas infantiles y grupo directivo de la institución educativa). De esta manera, ellos tenían la posibilidad de conocer las estrategias de intervención que se podían utilizar en situaciones específicas con el niño. Asimismo, se tenía la posibilidad de hacer modificaciones de estrategias de acuerdo a las características del desarrollo que el niño iba expresando.

Tabla 3. Formas de intervención en las que se usó el juego como medio de desarrollo psicológico.

Formas de juego	Tipo de juego	Descripción	Acciones realizadas
Juego en sesiones terapéuticas (360 sesiones)	Se plantearon sesiones de juego objetual y juego simbólico	El juego objetual se refiere a la posibilidad de utilizar un objeto de manera cultural	El adulto ayudó al niño a utilizar objetos con un objetivo y también sustitutos objetales
Juego en sesiones con la familia (padres del niño) (80 sesiones)	Se plantearon sesiones de juego objetual y juego simbólico.	El juego simbólico se refiere a la posibilidad de usar un objeto como sustituto de otro realizando las acciones características del objeto que se está sustituyendo	Los padres del niño asistieron a sesiones de juego en las que tuvieron la posibilidad de realizar acciones con diversos juguetes temáticos y con sustitutos objetales
Juego en sesiones grupales en el jardín infantil (80 sesiones)	Se plantearon sesiones de juego de roles sociales	El juego de roles sociales se refiere a una actividad conjunta que se desarrolla entre un grupo de niños y uno o varios adultos representando situaciones reales e imaginarias	Se desarrollaron cuatro etapas de juego de roles sociales del niño conjuntamente con 14 niños: juego de roles sociales con el uso de objetos, con el uso de sustitutos de objetos, con el uso de objetos y sustitutos de objetos y con la propuesta de diversas situaciones imaginarias

Fuente: Elaboración propia.

La intervención se registraba a manera de diario en los tres ámbitos: terapéutico, familiar y educativo. El diario se constituyó como un medio de reflexión acerca de lo que se hacía durante la intervención, las estrategias utilizadas y las formas de interacción que iba desarrollando el niño.

Para iniciar el juego de roles sociales, los participantes en la institución educativa (grupo de niños y adultos) se reunían y comenzaban a identificar una idea de juego que fuera significativa para todos los involucrados (40). Una vez que los niños estaban de acuerdo en una propuesta de juego, intentaban descubrir los puntos en común. Después, los participantes hacían un plan que les permitía materializar sus ideas en la representación de los roles, donde los niños reestructuraban sus ideas y enriquecían el contenido.

Antes de iniciar la actividad de juego de roles se conversaba respecto a la temática, los roles, las acciones, los objetos a utilizar, la organización en el espacio del aula y las diferentes situaciones sociales; después, los niños jugaban representando los roles y al finalizar se realizaba una conversación reflexiva respecto a las situaciones de juego, las actitudes de los roles y la propuesta de nuevas situaciones de juego (41). El niño con autismo participaba con apoyo del adulto.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó dentro de las normas éticas que tienen su principio en la declaración de Helsinki (42). Los padres del niño aceptaron participar de manera voluntaria en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado desde el inicio del proceso de evaluación. Asimismo, la investigación contó con la aprobación del Comité de Ética del Doctorado Interinstitucional en Educación de la Universidad Iberoamericana de Puebla en acta del 26 de junio de 2014.

Resultados

A continuación se presentan los resultados considerando los análisis realizados durante las evaluaciones pre-test y post-test y durante la intervención. El impacto del juego en el desarrollo comunicativo, emocional y simbólico del niño se determinó a partir de los cambios en las características de ejecución en las diferentes tareas que se le plantearon.

Evaluación

En la Tabla 4 se presentan los análisis del pre-test y del post-test de acuerdo a las áreas evaluadas. Se observó que en el pre-test el niño no respondía a las propuestas del adulto y le faltaba contacto visual. Después de la intervención la situación cambió, pues el niño logró involucrarse en las narraciones recreadas por la evaluadora y respondía a las preguntas e interacciones generadas por el adulto a través de los títeres.

Tabla 4. Análisis de pre-test y post-test.

Áreas evaluadas		Análisis del pre-test	Análisis del post-test
Desarrollo comunicativo	Lenguaje expresivo	Ausencia del lenguaje verbal Ausencia de contacto visual	Lenguaje verbal funcional Contacto visual frecuente
	Lenguaje comprensivo	Dificultades en la comprensión de intencionalidad comunicativa	Comprensión de situaciones con objetivo comunicativo
	Iniciativa en la realización de acciones	Ausencia en la iniciativa de la imitación de acciones Ausencia de iniciativa en la participación de turnos conversacionales Ausencia de iniciativa en la participación de acciones conjuntas de reciprocidad emocional Dificultad para relacionarse con los otros	Iniciativa en la imitación de acciones Iniciativa en la participación de turnos conversacionales Iniciativa en la participación de acciones conjuntas de reciprocidad emocional Habilidad para iniciar el vínculo con los otros
	Intersubjetividad	Dificultad para compartir objetos, situaciones, ideas y experiencias durante la conversación	Habilidad para compartir objetos, situaciones, ideas y experiencias durante la conversación
Desarrollo emocional		Comprensión y expresión de emociones	Ausencia en la expresión de emociones. Inicio de la comprensión y expresión de emociones. El niño empezó a darle nombre a las emociones como alegría, tristeza y enojo. También empezó a reconocer la relación entre las emociones y las palabras: "estoy triste porque me caí", "estoy feliz porque juego con mi oso que canta", "estoy enfadado porque no puedo llevarme todos estos juguetes al parque"
Desarrollo simbólico	Juego objetual	Transformación de la manipulación inespecífica de objetos en juego objetual	Juego objetual desarrollado de manera desplegada con un objetivo
	Juego simbólico	Ausencia de juego simbólico	Juego simbólico de sustitución y representación

Fuente: Elaboración propia.

Intervención

A continuación se describen las características del desarrollo comunicativo, emocional y simbólico en el niño durante la intervención, en la que se usó el juego en sesiones terapéuticas, con la familia y con el grupo de niños en el jardín infantil. En los tres ámbitos fue necesaria la iniciación y mantenimiento de la atención conjunta en cada una de las actividades desarrolladas.

Desarrollo comunicativo

Iniciativa en la interacción comunicativa (turnos): el niño empezó a imitar selectivamente los turnos comunicativos en el juego terapéutico, con la familia y con los niños del jardín infantil. Esta imitación estaba ligada al contexto comunicativo. Las estrategias del adulto incluían expansión de expresiones verbales y no verbales. Asimismo, el adulto proponía tópicos sobre lo que el niño hacía y sobre lo que le interesaba. Poco a poco, el niño se fue involucrando en la interacción comunicativa expresando iniciativa a través de gestos y del uso del lenguaje verbal; de esta manera, aprendió a considerar al otro en la conversación.

Cuando el niño empezó a comunicarse de manera verbal con intencionalidad no se le entendía lo que decía y sus producciones eran monótonas, después empezó a hacer variaciones en la entonación. Asimismo, de manera gradual empezó a producir los diversos sonidos del habla, lo que facilitó estimular la precisión en la articulación. Las primeras palabras seguían patrones predecibles de sílabas: consonante-vocal-consonante-vocal (CVCV) con fonemas vocálicos /a/, /e/, /i/, /o/, /u/ y consonánticos /m/, /p/, /b/, /n/, /l/. Después, el repertorio fonológico se amplió al uso de los fonemas /k/, /d/, /s/, /t/, /f/, /g/, /j/, /v/, /ñ/, /y/.

Algunas de las estrategias utilizadas para el desarrollo de la precisión de la articulación en el juego en las sesiones terapéuticas, con la familia y con el grupo de niños en el jardín infantil se dirigieron a dar respuesta social a cualquier intento de comunicación del niño; es así como él empezó a girar hacia el lugar donde escuchaba esta forma de comunicación. Por ejemplo, se trataba de entender lo que decía y se respondía lo que se creía que correspondía a la situación comunicativa; esto generó la necesidad de comunicación para establecer vínculos con los otros.

De manera particular, en las sesiones de juego grupal cuando los otros niños empezaron a entender lo que el niño decía se comenzó a responder con más frecuencia a sus intentos de comunicación, lo cual lo motivó a continuar con las interacciones; aunque al inicio eran breves, después se empezaron a complejizar un poco. Estas formas de interacción posibilitaron el desarrollo de habilidades para hacerse entender por los demás y para disfrutar de las interacciones con los otros.

Intersubjetividad: en las sesiones de juego terapéutico, con la familia y con los niños del jardín infantil se observó que el niño empezó a compartir su atención respecto a objetos, después comenzó a participar en juegos y atendía tanto a las acciones realizadas con el objeto como a la otra persona. Esto significa que desarrolló habilidades compartidas con los adultos relacionados con el significado de las acciones realizadas con los objetos, lo cual, a su vez, permitió la interacción con los otros con un objetivo.

Desarrollo emocional

Iniciativa en la participación de acciones conjuntas de reciprocidad emocional: el niño empezó a reconocer emociones a partir de

situaciones cotidianas planteadas durante las sesiones de juego. Esto significa que poco a poco empezó a reconocer, comprender y a expresar diversos tipos de emociones faciales de alegría, tristeza, susto y enojo. El reconocimiento de estas emociones se logró con el apoyo de títeres y expresiones emocionales que el adulto utilizaba durante la experiencia de juego. Para esto fue necesario que el adulto estableciera relaciones entre la situación y la emoción usando el lenguaje, es decir, decía lo que sucedía utilizando el nombre de alguna de estas emociones. Por ejemplo, en el juego “el hospital de mascotas” el adulto decía: “JP está triste porque su gatito tiene lastimada su pata” (antes de la atención por el niño-médico), “JP está alegre porque su gatito se siente bien” (después de la atención del niño-médico), “JP está enojado porque su gatito se quiere quedar en el hospital de mascotas” (durante la atención del niño-médico), “JP está asustado porque su gatito gritó” (durante la atención del niño-médico).

Posibilidad de ponerse en el lugar del otro (empatía): en algunas de las situaciones de juego el niño sintió la necesidad de demostrar empatía al preguntar si otros niños estaban bien. Por ejemplo, en el juego “el restaurante” cuando una ollita cayó en el pie de uno de los cocineros dijo ¿A Nico le duele su pie? Esta habilidad se empezó a presentar desde la etapa 4 del juego grupal.

Desarrollo simbólico

Iniciativa en la imitación de acciones: se evidenciaron transformaciones en la realización y en la imitación de acciones. Primero, el niño empezó a interesarse por las acciones que realizaba el otro: tanto el adulto como los niños; después, inició con la repetición de acciones que observaba del otro en el mismo instante que ocurrían; luego, empezó a repetir acciones en momentos diferentes a los de la realización de la acción del otro, estas acciones eran estereotipadas; y, por último, las acciones que imitaba eran realizadas por su propia iniciativa con un objetivo.

Al inicio, estas acciones eran aisladas, después se presentaron acciones dobles y poco a poco empezaron a desarrollarse secuencias de acciones coordinadas entre el niño y el adulto o los otros niños. La iniciativa en la imitación de acciones posibilitó el desarrollo tanto de acciones objetales como de acciones simbólicas. En el caso de las acciones objetales el niño empezó a usar objetos y juguetes temáticos de acuerdo a su uso cultural, por ejemplo usaba un peine para peinarse; en el caso de las acciones simbólicas empezó a usar objetos como sustitutos de otros realizando las acciones correspondientes al objeto sustituido, por ejemplo usaba un palo como si fuera un avión: realizaba la acción de representación de las acciones correspondientes a volar del avión desplegando con una cadena de acciones, gestos, sonidos y expresiones verbales.

En el juego grupal, el niño tuvo la posibilidad de considerar diferentes perspectivas de acuerdo a los diversos roles que participaban y que asumía en cada temática. En un primer momento, el niño requirió del apoyo del adulto para participar en el juego de manera constante, después empezó a participar en los roles —aún con apoyo del adulto, aunque de manera inestable—; esto quiere decir que realizaba algunas acciones y después desistía. Se resalta el incremento de participación en tiempo (duración en el juego) del niño realizando acciones correspondientes al rol con apoyo del adulto. Se observó la participación en el juego inicial de 3 minutos, después 5 minutos, luego 10 minutos y finalmente 20 minutos.

En la Tabla 5 se presentan los indicadores de desarrollo comunicativo, emocional y simbólico en el niño durante el juego.

Tabla 5. Indicadores de desarrollo comunicativo, emocional y simbólico.

Nivel de desarrollo	Indicadores de desarrollo	Ejemplos
Desarrollo comunicativo	Responde preguntas para mantener la interacción comunicativa	El niño logra responder preguntas: ¿dónde está?, ¿qué es?, ¿cómo es?, ¿para qué se usa?
	Formula preguntas para iniciar la interacción comunicativa	El niño formula preguntas: ¿dónde está?, ¿qué es?, ¿cómo es?, ¿para qué se usa?
	Ofrece información de acuerdo a la situación comunicativa	El niño ofrece información utilizando claves no verbales (gestos) de acuerdo a la situación comunicativa con apoyo del adulto
	Inicia y mantiene una conversación	El niño utiliza algunas claves gestuales o corporales y algunas veces verbales para iniciar una conversación. El adulto con frecuencia le ayuda al niño a mantener el tema de la conversación
	Uso y comprensión de vocabulario	El niño nombra objetos, personas, lugares y acciones que realizan otros y que el mismo realiza
	Uso de frases con estructura gramatical clara de acuerdo a la intención comunicativa	El niño empezó a utilizar frases de dos palabras (sujeto+adjetivo: gato lindo; sujeto+verbo: Juan salta), después empezó a construir frases que incluía entre tres y cinco palabras (artículo+sujeto+adjetivo+conjunción+adjetivo+verbo: El perro grande y blanco ladra)
	Imita gestos, acciones, sonidos, palabras y frases	El niño imita gestos faciales y corporales del adulto y de otros niños; también imita acciones con los objetos y repite sonidos, palabras y frases
Desarrollo emocional	Responde a peticiones de otros entregando objetos o realizando acciones que se le solicitan	El niño entrega objetos que le solicitan adultos y otros niños
	Expresa alegría	El niño expresa alegría por medio de expresiones faciales y corporales
	Expresa enojo	El niño expresa enojo por medio de expresiones faciales y corporales
	Expresa susto	El niño expresa susto por medio de expresiones faciales y corporales
Desarrollo simbólico	Expresa tristeza	El niño expresa tristeza por medio de expresiones faciales y corporales
	Utiliza objetos como sustitutos de otros realizando las acciones correspondientes a los objetos sustituidos	El niño utiliza fichas como si fueran comida durante el juego
	Realiza acciones imaginarias con sus manos y gestos en situaciones de juego	El niño utiliza sus manos y realiza gestos para comer, dormir y abrazar

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

En esta investigación se discute la importancia del diseño e implementación del juego en un niño con autismo desde el enfoque histórico-cultural y la teoría de la actividad. Las formas de juego (terapéutico, en sesiones con la familia del niño y en sesiones grupales en el jardín infantil) utilizadas en la intervención y las estrategias de reflexión consideradas al emplear el diario tuvieron impacto positivo

en el desarrollo psicológico, lo que significa que la intervención reflexiva fundamentada científicamente se constituye en una estrategia importante al trabajar con niños con autismo.

Después de la intervención en la que se usó el juego, se identificaron cambios al comparar el pre-test con el post-test. En el post-test el niño mostró disposición para interactuar con la evaluadora, además mejoró en sus habilidades de contacto visual, pues ahora observa al otro e interactúa atendiendo tanto al adulto como a los objetos que se usan para buscar su atención —estas habilidades no se presentaban en el pre-test—; además, el niño accedió a las tareas que se proponían. Los resultados muestran cambios a nivel comunicativo, emocional-afectivo y en su desarrollo simbólico.

A nivel comunicativo, el juego posibilitó el desarrollo de habilidades como la iniciativa en la interacción comunicativa (turnos) y en la participación de acciones conjuntas de reciprocidad emocional, la intersubjetividad y la posibilidad de ponerse en el lugar del otro (empatía o cognición social). Asimismo, esta dinámica permitió que el niño desarrollara habilidades relacionadas con el uso de palabras y la construcción de frases con intencionalidad comunicativa para solicitar información. A nivel emocional, el niño desarrolló habilidades para reconocer, comprender y expresar emociones al empezar a entender la perspectiva de los otros; también buscaba información en las interacciones con el otro y experiencias emocionales. A nivel simbólico, el niño desarrolló habilidades para utilizar un objeto como sustituto de otro realizando las acciones características del objeto sustituido.

Se subraya el carácter interdependiente del desarrollo comunicativo, emocional y simbólico que el niño desarrolló en el juego:

La comunicación se mediatizó a través de gestos y expresiones verbales y no verbales de los otros, lo que contribuyó con el comportamiento mediatizado del niño, es decir, la posibilidad de utilizar medios externos como estrategias de organización de la actividad. Al desarrollar habilidades comunicativas durante su participación en el juego se fortalecieron habilidades emocionales y simbólicas debido a que el niño aprendió a interactuar con los otros y a entenderlos.

El desarrollo simbólico del juego posibilitó el desarrollo de habilidades para imaginar lo que el otro siente y, de esta manera, el niño logró empezar a atribuir intenciones en el otro, a imaginar el mundo desde la perspectiva del otro y a expresar sentimientos de alegría, tristeza, susto y enojo.

El desarrollo simbólico se logró sobre la base del desarrollo de las acciones objetuales. De esta manera, el niño logró empezar a usar objetos como si fueran otros realizando las acciones correspondientes al “otro objeto”, al objeto imaginado. De la actividad práctica con los objetos el niño pasó a uso de representaciones de acciones correspondientes a otros objetos y empezó a imitar acciones realizadas por el adulto y otros niños, por ejemplo, empezó a utilizar una cuchara para mezclar en una ollita como si hubiera compota para un títere león diciendo “el león tiene hambre”. Es así como se puede afirmar que la actividad de juego posibilitó que el niño creara una imagen mental del uso de objetos y situaciones diversas que le permitieron recordarlos y realizar nuevas acciones de manera intencional en la actividad de juego.

Los anteriores hallazgos coinciden con investigaciones en las que se refiere que la detección e intervención temprana del autismo posibilita el desarrollo de mejores habilidades sociales, emocionales, cognitivas y lingüísticas y, por consiguiente, promueve una mejor calidad de vida en el niño y su familia (10).

La atención conjunta se constituyó en una de las condiciones para el desarrollo comunicativo, emocional y simbólico; esta también requirió del desarrollo de una sucesión de acciones y

transformaciones en las respuestas verbales y no verbales de cada uno de los participantes en el juego. En el desarrollo de esta habilidad el niño aprendió a compartir un objeto con el otro, a tener en cuenta el conocimiento del otro respecto al objeto, a escuchar lo que decían los otros para hacer contribuciones de acuerdo a la situación temática del juego y a establecer una nueva función del objeto.

Durante la intervención, tanto la familia como las maestras de la institución educativa comprendieron de qué manera podían ayudar al niño a expresar sus ideas y emociones. Algunas de las estrategias que empezaron a utilizar los adultos se dirigieron a la intencionalidad en el uso del lenguaje, considerando las necesidades de desarrollo psicológico del niño para resolver situaciones diversas. Por esta razón, se reconoce que en el caso del autismo es importante trabajar colaborativamente con la familia y la institución educativa.

La existencia de diversos enfoques de intervención para los niños con autismo sugiere la necesidad de reflexionar respecto a los programas que se diseñan. Se recomienda diseñar programas de manera individual de acuerdo a las necesidades de desarrollo psicológico de cada niño en particular con el fin de impactar de manera positiva su vida y de promover su bienestar emocional y el de su familia.

En esta investigación el enfoque histórico-cultural tuvo implicaciones teóricas y prácticas al exponer el juego como actividad que promueve el desarrollo psicológico del niño con autismo. Por esta razón, este estudio coincide con investigaciones en las que se han identificado cambios cualitativos con el uso del juego para promover el desarrollo psicológico infantil (43-55).

Conclusiones

Se concluye que el juego impactó el desarrollo comunicativo, emocional y simbólico del niño estudiado. La efectividad del programa de intervención en el que se usó el juego se basa en las diferencias pre-test y post-test de la valoración y en los progresos que se observan con más detalle dentro de la situación clínica, social, familiar y de aprendizaje del niño (43). Por esta razón, las consideraciones metodológicas de este estudio se pueden aplicar a otros niños con autismo. La forma de evaluación y el programa interventivo posibilitó abrir nuevas perspectivas en el desarrollo psicológico y promover su bienestar emocional y el de su familia.

Un ambiente educativo estructurado pero cálido y afectivo (56) en el que se usa el juego al mismo tiempo es, sin duda, una de las mejores vías para promocionar el aprendizaje en los niños con autismo. De esta manera, el niño empieza a desarrollar habilidades relacionadas con la comprensión social, a reconocer las actitudes de los otros y a desarrollar la imitación como posibilidad para el acceso a la mente del otro (56,57).

La intervención clínica desde la aproximación psicológica histórico-cultural y la teoría de la actividad tiene impacto positivo en el desarrollo psicológico del niño. Esta intervención se propone de manera intencional y promueve el desarrollo de habilidades de corregulación social que facilitan la interacción comunicativa en el caso del autismo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por la autora.

Financiación

Ninguna declarado por la autora.

Agradecimientos

Al niño que participó en este estudio, a su familia y al jardín infantil.

Referencias

- Rivière A. Interacción y símbolo en autistas. Comprensión y memoria de cuentos. *Infancia y Aprendizaje: Journal for the Study of Education and Development*. 1983;22:3-26.
- Tomasello M. Los orígenes culturales de la cognición humana. Buenos Aires: Amorrortu. 2007.
- Belinchón M, Rivière A. El lenguaje autista desde una perspectiva correlacional. *Estudios de Psicología*. 2000;21:65-66. <http://doi.org/cmzx>.
- Valsiner J. Soziale und emotionale Entwicklungsaufgaben im kulturellen Kontext. In: Asendorpf J, Rauh H, editors. *Enzyklpädie der Psychologie*. Soziale, emotionale und Persönlichkeitsentwicklung. Göttingen: Hogrefe; 2005.
- Holt RJ, Chura LR, Lai MC, Suckling J, von dem Hagen E, Calder AJ, et al. 'Reading the mind in the eyes': An fMRI study of adolescents with autism and their sibling. *Psychol Med*. 2014;44(15):3215-27. <http://doi.org/f6pdvh>.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Mechanical, behavioural and Intentional understanding of picture stories in autistic children. *Br J Dev Psychol*. 1986;4(2):113-25. <http://doi.org/fhdjps>.
- Ayuda-Pascual R, Martos-Pérez J. Influencia de la percepción social de las emociones en el lenguaje formal de niños con síndrome de Asperger o autismo de alto funcionamiento. *Rev Neurol*. 2007;44(Suppl 2):S57-9.
- Gutiérrez-Ruiz K. Identificación temprana de trastornos del espectro autista. *Acta Neurol Colomb*. 2016;32(3):238-47.
- Goldson E. Advances in Autism-2016. *Adv Pediatr*. 2016;63(1):333-55. <http://doi.org/cmzz>.
- Griffith EM, Pennington BF, Wehner EA, Rogers SJ. Executive functions in young children with autism. *Child Dev*. 1999;70(4):817-32. <http://doi.org/fn6dce>.
- Fisher N, Happé F. A training study of theory of mind and executive function in children with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2005;35(6):757-71. <http://doi.org/dx2c3g>.
- Talero-Gutiérrez C, Echeverría-Palacio CM, Sánchez-Quinones P, Morales-Rubio G, Vélez-van-Meerbeke A. Trastorno del espectro autista y función ejecutiva. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(3):246-52.
- Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(7):493-9.
- Boucher J, Warrington EK. Memory deficits in early infantile autism: Some similarities to the amnesic syndrome. *Br J Psychol*. 1976;67(1):73-87. <http://doi.org/ct7r8x>.
- Martos-Pérez J, Ayuda-Pascual R. Comunicación y lenguaje en el espectro autista: el autismo y la disfasia. *Rev Neurol*. 2002;34:58-63.
- Canal-Bedia R, Marcos-Malmierca JL. La conducta autopunitiva en el autismo: un nuevo enfoque conductual de tratamiento. *Infancia y Aprendizaje: Journal for the Study of Education and Development*. 1985;31-32:173-86.
- Pérez-Rivero PF, Martínez-Garrido LM. Perfiles cognitivos en el Trastorno Autista de Alto Funcionamiento y el Síndrome de Asperger. *CES Psicol*. 2014;7(1):141-55.
- Murillo-Sanz E, Belinchón-Carmona M. Necesidades de las familias con TEA en la comunidad de Madrid: nuevos datos. *Siglo Cero: Revista Española sobre discapacidad intelectual*. 2006;37(217): 81-98.
- Belinchón-Carmona M. Adquisición y evolución de las funciones pragmáticas del lenguaje. Un estudio evolutivo. *Estudios de Psicología*. 1985;19-20:35-49.
- De la Iglesia-Gutiérrez M, Olivar-Parra JS. Intervenciones sociocomunicativas en los trastornos del espectro autista de alto funcionamiento. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*. 2008;13(1):1-19. <http://doi.org/cm2q>.
- Xia W, Zhou Y, Sun C, Wang J, Wu L. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1201-6. <http://doi.org/chq4bf>.
- Audisio A, Laguzzi J, Lavanda I, Leal M, Herrera J, Carrazana C, et al. Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación. *Nutr. Clin. Diet. Hosp*. 2013;33(3):39-47. <http://doi.org/cm2r>.
- Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Terapias de controversia o polémicas en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol*. 2000;31:368-75.
- Palacio JD. Tratamiento farmacológico de conductas patológicas asociadas con el autismo y otros trastornos relacionados. *Rev. Colomb. Psiquiat*. 2007;36(Suppl 1):221-40.
- Ayres AJ. Sensory integration and learning disorders. Los Angeles: Western Psychological Services; 1972.
- Tochel C. Sensory or auditory integration therapy for children with autistic spectrum disorders. *STEEER*. 2003;3(17).
- Sanz-Cervera P, Fernández-Andrés MI, Pastor-Cerezuela G, Puchol-Fraile I, Herraiz-Llono E. Relación entre el procesamiento sensorial y la severidad de la sintomatología en una muestra de niños con TEA. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2014 [cited 2017 Sep 1];3(1):353-62. Available from: <https://goo.gl/dJL5Uz>.
- Costa-Caminha R, Lampreia C. Findings on sensory deficits in autism: implications for understanding the disorder. *Psychol Neurosci*. 2012;5(2):231-7.
- Rivière A. El tratamiento del autismo como trastorno del desarrollo: principios generales. In: Martos J, Rivière A, coordinators. *Tratamiento del autismo. Nuevas perspectivas*. Madrid: Instituto de Migraciones y Servicios Sociales; 1998. 23-60.
- Martos-Pérez J. Intervención educativa en autismo desde una perspectiva psicológica. *Rev Neurol*. 2005;40(Suppl 1):S177-80.
- Elkonin DB. Psicología del juego. Madrid: Pablo del Río; 1980.
- Vigotsky LS. Obras escogidas. Tomo III. Madrid: Visor; 1995.
- Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):28-33. <http://doi.org/fhbwfc>.
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6.
- Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Semin Perinatol*. 2006;33(4):803-30. <http://doi.org/fhx37k>.
- Kitsommart R, Janes M, Mahajan V, Rahman A, Seidlitz W, Wilson J, et al. Outcomes of late-preterm infants: a retrospective, single-center, Canadian study. *Clin Pediatr*. 2009;48(8):844-50. <http://doi.org/bqbw7r>.
- Papazian O, Alfonso I, Luzondo R. Indicaciones médicas y quirúrgicas de los potenciales evocados. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007;67(6/1):647-60.
- Pavez-Guzmán MM, Coloma-Tirapegui CJ, Maggiolo-Landaeta M. El desarrollo narrativo en niños. Una propuesta práctica para la evaluación y la intervención en niños con trastornos del lenguaje. Barcelona: Ars Medica; 2008.
- Bruner J. Acts of meaning. Cambridge. London: Harvard University Press.
- González-Moreno CX. Reflexión acerca del rol del pedagogo en educación inicial: Una experiencia desde la investigación en el aula. *Revista A&H*. 2016;3(4):35-52.
- González-Moreno CX. El juego de roles sociales por etapas para promover la formación de la función simbólica por niveles de desarrollo en niños preescolares. *Típica*. 2016;12(2):78-93.

42. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.ª Asamblea General de la AMM; 2013 [cited 2017 enero 29]; Available from: <https://goo.gl/ga4DZX>.
43. Morales-González MA, Lázaro E, Solovieva Y, Quintanar-Rojas L. Intervención neuropsicológica en una niña con autismo. *Revista infancias imágenes*. 2011;10(2):71-82.
44. González-Moreno CX, Solovieva Y, Quintanar-Rojas L. El juego temático de roles sociales: aportes al desarrollo en la edad preescolar. *Avances en Psicología Latinoamericana*. 2014;32(2):287-308. <http://doi.org/zmt>.
45. Solovieva Y, González-Moreno CX, Quintanar-Rojas L. Developmental analysis of symbolic perceptual actions in preschools. *BJESBS*. 2016;15(3):1-13. <http://doi.org/bqbw>.
46. Solovieva Y, González-Moreno CX, Quintanar L. Indicators of reflection during acquisition of symbolic actions in preschool Colombian children. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2015;8(2): 61-72. <http://doi.org/bcxp>.
47. González-Moreno CX, Solovieva Y, Quintanar L. La actividad rectora de juego temático de roles sociales en la formación del pensamiento reflexivo en preescolares. *Típica*. 2011;7(1):12-25.
48. González-Moreno CX, Solovieva Y, Quintanar-Rojas L. Evaluación de la adquisición de las acciones perceptivas simbólicas en niños preescolares de Bogotá, Colombia. *Summa Psicológica UST*. 2016;13(1):19-31.
49. Solovieva Y, González-Moreno CX. Indicadores de adquisición de la función simbólica en el nivel de acciones verbales en preescolares. *Rev. Fac. Med*. 2016;64(2): 257-65. <http://doi.org/cm22>.
50. González-Moreno CX, Solovieva Y. Impacto del juego de roles sociales en la formación de la función simbólica en preescolares. *Revista de Psicología Universidad de Antioquia*. 2017;8(2):49-70.
51. González-Moreno CX, Solovieva Y. Efectos del juego grupal en el desarrollo psicológico de un niño con síndrome de Down. *Pensamiento Psicológico*. 2017;15(1):127-45.
52. Solovieva Y, González-Moreno CX. Introducing social role play to young children in Colombia. In: Bruce T, Hakkarainen P, Bredikyte M, editors. *The Routledge International Handbook Early Childhood Play*. London and Yew York: Routledge. 2017. p. 108-124.
53. González-Moreno CX. Formación del pensamiento reflexivo en estudiantes universitarios. *Magis. Revista Internacional de Investigación en Educación*. 2012 [cited 2018 Apr 4];4(9):595-617. Available from: <https://goo.gl/97vTTU>.
54. González-Moreno CX. El juego de roles sociales como medio de formación de la función simbólica en niños preescolares [tesis doctoral]. Puebla: Universidad Iberoamericana de Puebla; 2016.
55. González-Moreno CX. Formación de la función simbólica por medio del juego temático de roles sociales en niños preescolares. *Rev. Fac. Med*. 2015;63(2):235-41. <http://doi.org/bcz8>.
56. Martos-Pérez J, González P. Manifestaciones tempranas de los trastornos del espectro autista. In: Martos J, González P, Llorente M, Nieto C, compilers. *Nuevos desarrollos en autismo: El futuro es hoy*. Madrid: APNA; 2005. p. 45-67.
57. Martos-Pérez J, Llorente M, González A, Freire S, Heras G, González R, *et al*. El inventario de espectro autista (IDEA) de Ángel Rivière y sus implicaciones educativas y terapéuticas. In: Valdez D, editor. *Evaluar e intervenir en autismo*. Madrid: A. Machado libros; 2005. P. 21-44.

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63438>

Retos de la terapia ocupacional en salud pública

Challenges of Occupational Therapy in Public Health

Recibido: 21/03/2017. Aceptado: 01/08/2017.

Juan Manuel Arango-Soler¹ • Yerson Alí Correa-Moreno¹ • Jaime Alberto Méndez-Castillo¹¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Doctorado Interfacultades en Salud Pública - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Arango-Soler. Doctorado Interfacultades en Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Calle 44 No. 45-67, Unidad Camilo Torres, módulo 2, bloque C, oficina 403. Teléfono: +57 1 3165683; celular: +57 3123893572. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: jmarangos@unal.edu.co.

| Resumen |

En el marco de la conmemoración de los 50 años de la institucionalización de la terapia ocupacional en el país, el presente escrito pretende reflexionar sobre algunos retos que deben enfrentar los profesionales del desempeño ocupacional en el futuro próximo; se pone énfasis en elementos que pueden aportar a la salud pública para repensar el saber y la práctica, tanto académica como profesional.

Al considerar la herencia del paradigma positivista y el modelo biomédico que ha inspirado el conocimiento y hacer de la terapia ocupacional alrededor de la rehabilitación, se plantea que parte de los desafíos involucran concebir la salud como algo más que el opuesto de enfermedad; estudiar y comprender el desempeño ocupacional de todos los seres humanos, no solo de aquellos con discapacidad en procesos de rehabilitación; posicionar la ocupación como determinante fundamental de la promoción de la salud y la prevención de enfermedades, tanto en individuos como en poblaciones sanas; participar de la formulación e implementación de políticas y programas de salud, y comprender la influencia que tiene la organización económica, política y social de la sociedad sobre el quehacer humano. Estas deudas pendientes se corresponden con oportunidades de una comunidad receptiva, dispuesta a crecer día a día para consolidarse socialmente.

Palabras clave: Terapia ocupacional; Salud pública; Salud; Promoción de la salud; Rehabilitación (DeCS).

Arango-Soler JM, Correa-Moreno YA, Méndez-Castillo JA. Retos de la terapia ocupacional en salud pública. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):375-83. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63438>.

Introducción

De cara a lo que ha sido casi un siglo de actividad profesional y con ocasión de la celebración de los 50 años de institucionalización de la terapia ocupacional (TO) en Colombia, se reconoce una profesión extendida en gran parte del globo y cuya naturaleza ha sido moldeada para cubrir las diferencias culturales y los recursos dentro de cada país (1). Por tanto, es necesario y pertinente un ejercicio que genere un balance histórico de lo que ha sido el accionar de los terapeutas

| Abstract |

Within the framework of the commemoration of the 50th anniversary of Occupational Therapy in Colombia, this article aims to reflect on some challenges that occupational therapists may face in the near future, emphasizing on public health elements that may contribute to reconsider both academic and professional knowledge and practice.

Considering the legacy of positivism and the biomedical model that has inspired the knowledge and construction of Occupational Therapy around rehabilitation, some of said challenges involve conceiving health as something more than the opposite of illness; studying and understanding occupational performance in all human beings, not only in people with disabilities undergoing rehabilitation processes; positioning occupation as a fundamental determinant of health promotion and disease prevention, both in healthy individuals and populations; participating in the formulation and implementation of health policies and programs; and understanding the influence of the economic, political and social organization of society on human activity. These debts are opportunities for a receptive community, willing to grow and consolidate socially.

Keywords: Occupational Therapy; Public Health; Health; Health Promotion; Rehabilitation (MeSH).

Arango-Soler JM, Correa-Moreno YA, Méndez-Castillo JA. [Challenges of occupational therapy in Public Health]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):375-83. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63438>.

ocupacionales en el contexto de las sociedades contemporáneas en las que se ha enmarcado su hacer.

Dicho balance histórico pretende relevar los logros conseguidos en este trasiego por constituirse en un campo de conocimiento y práctica, dar cuenta del reconocimiento que han alcanzado estos expertos en diversos escenarios sociales en términos de la resolución de las necesidades ocupacionales que presentan diversos colectivos humanos, advertir el crecimiento nacional e internacional de esta comunidad científica y profesional y valorar los esfuerzos de colegas

que, alrededor del mundo, han edificado propuestas novedosas encaminadas a mejorar el desempeño ocupacional de aquellos con quienes tienen la oportunidad de entablar una relación terapéutica.

Dentro de estos ejercicios de balance también debe tener lugar una caracterización de los problemas que aún persisten para que esta profesión se posicione como práctica primordial en el proyecto de desarrollo de las sociedades del siglo XXI, una identificación de las limitaciones y obstáculos que aún son fundamentales de superar, un *mea culpa* sobre las fallas que subsisten en el quehacer y, con especial acento, una reflexión profunda que invite a meditar hacia dónde va, qué quiere lograr y cuáles serían esos retos y desafíos que tiene la TO en años venideros. De tal modo, este escrito pretende esbozar unas ideas sobre ciertos desafíos que deben enfrentar los terapeutas ocupacionales en el futuro próximo, dando énfasis a algunos elementos que puede aportar la salud pública para repensar el saber y hacer de la práctica académica y profesional.

El quehacer de la terapia ocupacional

Sin querer describir con ligereza la labor desarrollada a lo largo de la historia por la TO, es preciso apuntar que su quehacer formal nació en las entrañas de los procesos de rehabilitación física y en la “tercera fase de la medicina”, aunque algunos citan antecedentes en la atención de la enfermedad mental en el siglo XIX, lo que igual seguiría apoyando el argumento de un origen en la rehabilitación (2). En esa medida, es posible ubicar, desde esos momentos iniciales, una tradición que se ha dirigido a la comprensión y respuesta a las limitaciones que afectan el desempeño ocupacional y la calidad de vida de individuos que se encuentran en riesgo o presentan una discapacidad (3).

Debido a su concepción filosófica y teórica y a sus propósitos de utilidad social, el ejercicio de la TO está vinculado a los campos de la salud, la educación, el trabajo, el bienestar social y la justicia (4). En ese sentido, se ha producido todo un acervo de conocimiento y aparataje técnico destinado a favorecer el hecho de que el sujeto afectado por una condición de salud pueda realizar de forma autónoma las rutinas de su vida diaria, las dinámicas de juego/esparcimiento o incluso comprometerse en una actividad productiva, siendo estas intervenciones que posibilitan la inclusión en su grupo social.

Si bien se han forjado avances conceptuales y metodológicos de gran relevancia en el entendimiento y abordaje de la discapacidad como un fenómeno complejo y aunque se reconoce que han sido bastante meritorias las contribuciones que se han desarrollado desde diferentes campos del saber y que los terapeutas ocupacionales han tenido un lugar de privilegio en el logro de trascendentes objetivos para este colectivo social, se advierte que esta construcción se ha edificado en la restricción, en la carencia, en lo que falta, en la disfunción, en lo que no está bien y en el cuerpo enfermo, como bien lo menciona Testa (5). De esa manera, se ha tendido a naturalizar las deficiencias corporales; así lo exaltan las investigadoras argentinas Ana Rosato y Alfonsina Angelino (6).

El anterior no es un rasgo propio ni específico de la TO, sino de todas las profesiones sanitarias cimentadas alrededor de la clínica, las cuales se han caracterizado por mantener una visión heredada del predominio del paradigma positivista y el modelo biomédico centrado en la enfermedad, en otras palabras, una perspectiva marcadamente biológica y medicalizada de la salud, la vida y la sociedad (7) que ha inspirado una concepción reduccionista y mecánica del ser humano y que otorga a los profesionales médicos y paramédicos la responsabilidad de controlar y reparar patologías clínicas cuando ya se ha configurado un daño (8).

Esta lógica funcionalista es lo que otras posturas epistemológicas denominan “pensamiento hegemónico en salud” (7), un pensamiento

que también le ha concedido un lugar particular a cada disciplina. En esa repartición de competencias, los terapeutas ocupacionales, los fonoaudiólogos, los fisioterapeutas, entre otros terapeutas, han sido encargados de parte de la labor de rehabilitación, donde se le ha dado una mayor prelación a la mirada curativa, individualista, asistencial y terapéutica (9). Para Galheigo & Simó-Algado (10), este arraigo de la TO a la tradición biomédica y a una concepción restrictiva de rehabilitación ha llevado a la edificación de verdaderas barreras epistemológicas, más cuando las profesiones se vuelven poco porosas a los cambios.

Este argumento no desea desestimar los desarrollos disciplinares que se han dado en la TO y en el campo de la rehabilitación en los últimos 50 años, pues al lado de esa preponderancia teórico-metodológica que ha conservado el paradigma positivista, las nociones biologicistas del ser humano, la idea liberal del sujeto, la medicalización de la salud, el individualismo metodológico y el pensamiento de la ocupación como expresión fenoménica de una interioridad naturalizada han emergido otras formas de comprensión que ponen en cuestionamiento las visiones dominantes de la TO, del campo de la salud, del mundo científico y de la sociedad en general (11). Es más, se comparte la visión de expertos como Nahr (12), quien explica la inclinación de los terapeutas ocupacionales a compartir principios humanistas en los que se procure una atención que vaya más allá del manejo clínico-institucional, permitiéndoles demostrar su contribución en el ámbito social al trabajar no solo con individuos, sino con comunidades.

No obstante, lo que sí se piensa es que algunas de estas conceptualizaciones y prácticas que aseguran trascender la clínica y la medicalización se encuentran basadas en modelos biopsicosociales que no representan una ruptura paradigmática profunda frente al modelo biomédico; de hecho, discusiones epistemológicas contemporáneas al respecto concluyen que los modelos biopsicosociales siguen estando enmarcados en la misma óptica del pensamiento hegemónico en salud (7). Entonces, ¿hasta qué punto se puede hablar de la superación de este predominio del paradigma positivista y el modelo biomédico en el conocimiento y la práctica de TO en Colombia y en la formación de nuevos profesionales?

La terapia ocupacional en la promoción de la salud

A pesar de que se puede argumentar que el accionar de los terapeutas colombianos se ha encaminado hacia individuos y comunidades que no necesariamente presentan una enfermedad identificable en los manuales diagnósticos o un problema de índole médico —lo que les ha permitido llegar a otros escenarios que trascienden la clínica—, se reflexiona que la idea de riesgo, disfunción, vulnerabilidad y carencia sigue teniendo un peso inmenso como prerrequisito para que se demanden sus servicios profesionales.

Aun cuando ya han sido reconocidas las problemáticas y limitaciones a intervenir, sigue predominando una respuesta planteada desde el ámbito biosocial y asistencial a tales situaciones en correspondencia con la formación recibida (13). Así, se considera que uno de los primeros retos es concebir la salud como algo más que el opuesto de enfermedad, como un proceso vital múltiple que incorpora dimensiones físicas, mentales y sociales; de esta manera, se puede hablar de bienestar, no desde aquella función o habilidad que se ha perdido, sino en el marco de estar bien y querer estar mejor: una salud en positivo (14).

En dicha intención de cambio de paradigma pueden recuperarse definiciones de salud como la de Yerxa (15), quien resalta las destrezas que facultan a los individuos para que alcancen sus objetivos primarios en su propio entorno. En ese razonamiento, vale la pena entender que

el aporte de la TO no puede solo aparecer cuando se produzca un padecimiento o discapacidad, pues los terapeutas ocupacionales tienen la posibilidad de analizar y comprender el desempeño ocupacional de todos los seres humanos y no solo de aquellos en procesos de rehabilitación. En este sentido, los terapeutas ocupacionales son profesionales expertos en la comprensión y abordaje de la actividad con sentido y significado que estudian la ocupación como expresión de la naturaleza activa del humano, motivo por el que se piensa que dentro de su arsenal terapéutico cuentan con herramientas o, por lo menos, con la potencialidad para optimizar la calidad de vida de todas las personas.

En consecuencia, se reivindica la ocupación del terapeuta ocupacional como promotor de salud, puesto que cuando un sujeto se desenvuelve en un trabajo que le gusta y en condiciones laborales adecuadas es capaz de llevar a cabo con éxito sus rutinas cotidianas de autocuidado o disfrutar del ocio y esparcimiento en la búsqueda del pretendido equilibrio ocupacional. Asimismo, se juzgaría que el profesional está muy cerca de la categoría de bienestar que destaca el concepto de salud que defiende, por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16). Esta percepción se alinea con aquellos que sostienen que la ocupación es un elemento central y factor ontológico mediante el cual los seres humanos pueden fomentar sus potenciales biológicos, individuales y socioculturales para convertirse en sujetos, gestores y edificadores de su propio destino (17,18).

La reivindicación de la ocupación del terapeuta ocupacional también se conecta con el raciocinio de reconocidos investigadores del mundo de la ciencia ocupacional como Wilcock (18), quien argumenta en su teoría de la naturaleza humana que la ocupación proporciona mecanismos para suplir necesidades esenciales de supervivencia y salud (individual y pública), facilitando la adaptación al medio y promoviendo y ejercitando capacidades biológicas para mantener la salud y posibilitar la experimentación de bienestar físico, mental y social. Además, la misma autora alude a la noción de “ocupación para la salud”, una noción cercana al discurso de “salud para todos” impulsado por la OMS (19). En esa lógica, tal correspondencia entre el hacer, la salud (en su connotación de pública) y la justicia ocupacional provee mecanismos para la interrelación social, el desarrollo y el crecimiento de las sociedades (20).

La actividad con sentido y significado tiene el potencial de prevenir enfermedades y dolencias tanto físicas como malestares mentales, evitar la discapacidad y restaurar el bienestar de personas y colectividades para que participen en ocupaciones (21), por lo que el terapeuta ocupacional puede formular acciones de prevención primaria, secundaria y terciaria; intervenir diferentes poblaciones, y ampliar sus campos de acción si hace conciencia de que la salud es más que la contracara de la enfermedad.

Pese a la afirmación del papel de la ocupación en la salud y el bienestar, todavía existe la prioridad de seguir indagando acerca de los vínculos entablados entre tales fenómenos. Lo que sí resulta claro es que el efecto de la ocupación en la salud está supeditado a las relaciones entre la persona, el ambiente y la ocupación, así como al balance entre las áreas ocupacionales de autocuidado, el juego/esparcimiento y la productividad (19).

No se está de acuerdo con la idea de que la TO fue fundada a partir de premisas cercanas a la promoción de la salud y el bienestar derivado de la ocupación, en cambio se comparte la alusión que la filosofía subyacente de esta disciplina puede dialogar bien con los modelos de la promoción de la salud en principios como la participación social, la justicia ocupacional y social y el respeto por la diversidad al relacionarse con individuos y comunidades (1). Al respecto, son varios los expertos que han sugerido que el cumplimiento de las finalidades de promoción y prevención no es ajeno a las premisas,

las convicciones y la actuación de los terapeutas, defendiendo la ocupación como eje de la calidad de vida y bienestar de las personas al permitir el desarrollo de capacidades y aptitudes, más allá de no contar con deficiencias o discapacidades (4,19).

En 2002, Trujillo-Rojas (4) indicó que los terapeutas ocupacionales lideraban varios de los programas de promoción de salud y prevención de discapacidades del plan de atención básica (PAB) universal, obligatorio y gratuito que había contemplado la Ley 100 de 1993 (22); asimismo, resaltó las actividades efectuadas en el ámbito educativo (4). Sin embargo, la autora sostuvo que, para la fecha, el énfasis de la actuación profesional en las últimas décadas había privilegiado la atención de los problemas físicos, sensoriales y socioemocionales, relegando así la prevención de riesgos y la promoción del bienestar y la calidad de vida en aquellos que no se habían visto afectados por una enfermedad. La investigadora insistió que en Colombia existía un progreso incipiente en la realización de experiencias de promoción de la salud y del bienestar, así como de prevención primaria, pero rescató una serie de ejemplos en la esfera de la salud ocupacional, los programas de bienestar del trabajador, la orientación vocacional, la educación regular, la atención al adulto mayor sano, la recreación y el deporte (4) ¿esta situación ha cambiado en los últimos 16 años?

Ahora, unas cuestiones clave son, ¿cuál es la promoción de la salud a la que se hace referencia?, ¿son los mismos hábitos de vida saludable los que deberían caracterizar un autocuidado óptimo?, ¿la promoción de la salud es la misma prevención de enfermedades? Pues bien, atendiendo a la Carta de Ottawa (14), la promoción de la salud se concibe como las medidas encaminadas a garantizar que los pueblos cuenten con los medios necesarios para optimizar su salud y ejercer mayor control sobre la misma. Partiendo de tal definición, ¿cuál sería la labor del terapeuta ocupacional en promoción de la salud? Una eventual respuesta la provee Nahr (12) cuando argumenta que estos profesionales pueden favorecer que los sujetos reconozcan sus capacidades y destrezas individuales, así como el papel que tienen en el bienestar comunitario a través de la participación en ocupaciones. Dice la autora que es una obligación comprender que las acciones de los ocupacionales en el terreno social, aquel ámbito donde se deberían desarrollar la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, se corresponden con actos de justicia social al invocar el derecho a la salud. En ese sentido, se tendrían que identificar y abordar las formas de injusticia ocupacional para restringir su impacto, meditando acciones en presente y futuro (12).

Una investigación que resalta la relevancia de acoger un enfoque de salud pública para facilitar la adopción de las prácticas de promoción de la salud en TO es la de Mallinson *et al.* (23), un análisis dirigido a las personas con artritis. En este trabajo se insiste en la necesidad de centrar las estrategias de la TO en la prevención, más que en intervenciones compensatorias. Pese a que en este documento no se distingue con claridad la prevención de la enfermedad de la promoción de la salud, el mensaje de fondo es el de actuar antes de que se presenten síntomas más graves en quien padece esta enfermedad. Es justo esa una de las distinciones que los autores marcan entre la TO y la salud pública, pues en la segunda prevalecen las acciones preventivas (23).

El artículo de Gewurtz *et al.* (24) es un escrito en el que se propone un enfoque innovador de promoción de la salud que expanda el discurso de la vida saludable a través del análisis de los patrones de actividad diaria, es decir, ir más allá de los comportamientos generales que debe seguir la población para pasar a la consideración de cómo una serie de patrones y actividades diarias pueden contribuir a la salud y el bienestar. Entonces, se reflexiona sobre la posibilidad de ampliar la noción de promoción de la salud mediante diversas experiencias y patrones de actividad que configuran la salud y el bienestar de los

individuos y las comunidades. Se trata de un documento valioso por su tesis innovadora en cuanto a la promoción de la salud al comprenderla no solo como aquellas políticas macro de buena gobernanza sanitaria, educación sanitaria y ciudades saludables, sino teniendo en cuenta las dinámicas de la vida diaria como eje fundamental de la promoción de la salud de las personas y de las comunidades (24). Parte de la relevancia de este artículo es que se desarrolla en el contexto canadiense, allí donde se produjeron muchos de los planteamientos sobre promoción de la salud que todavía son referentes teóricos y prácticos para la salud pública.

Atendiendo a las experiencias descritas, es preciso establecer cuál es la promoción de la salud de la que se habla en TO, en qué medida los profesionales respaldan a los individuos y poblaciones para que ejerzan un mayor control sobre su salud (como se determinó en la Carta de Ottawa (14)) o tienden a culparlos si los terapeutas ocupacionales tienen hábitos poco sanos de autocuidado o si conciben la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad como equivalentes; también se cuestiona cuál sería el papel de la ocupación en las actividades de promoción de la salud que se despliegan en salud pública. Al parecer, la literatura apoya el argumento que el terapeuta ocupacional tiene dentro de sus objetivos básicos la promoción de la salud y formula acciones en este ámbito, pero también hay varios autores que insisten que es requisito el impulsar estrategias que reconozcan el valor específico de la TO en la promoción de la salud para que dichos profesionales no terminen replicando los conceptos de otras disciplinas o haciendo funciones que no son coherentes con su objeto de estudio (4).

Sin embargo, no se está controvirtiendo que los terapeutas ocupacionales tengan atribuciones en promoción de la salud, ya que es uno de los propósitos de su hacer. La inquietud que se sugiere es si tal afirmación es tan evidente para un practicante de la rehabilitación que responde ante el daño suscitado, para quien la salud es el opuesto de la enfermedad y quien en sus intervenciones prioriza, en su mayoría, la compensación de los déficits del enfermo, pues esto es lo que el sistema sanitario le exige y en lo que ha sido principalmente formado en la academia. Entonces, ¿dónde queda la promoción de la salud en ese contexto?

Rescatar la promoción de la salud para todos no implica que se deje de lado la tradición en rehabilitación, ni que se desprecien estos escenarios en los que se ha alcanzado tanto reconocimiento; más bien, influye en que los terapeutas ocupacionales miren otras posibilidades de llevar importantes contribuciones a todo aquel que lo requiera. El punto de reflexión frente a este planteamiento es pensar la rehabilitación de una manera diferente a como se ha comprendido hasta hoy, un desafío que insta a distanciarse de las nociones de norma y normalidad que han traído consigo formas de categorizar y clasificar los cuerpos en sanos y enfermos (25), perfectos e imperfectos, funcionales y disfuncionales y productivos e improductivos (26) que deben ser restaurados o medicalizados a través de la rehabilitación (27) para de nuevo ser “productivos” y “útiles a la sociedad”.

Una rehabilitación que muestre los terapeutas no como quienes objetivan el funcionamiento de la máquina corporal para establecer su arreglo y desarreglo (28), sino como profesionales que investigan, que conocen los problemas sanitarios del país y que participan en sus propuestas de solución es un reto que requiere de múltiples esfuerzos que van desde la academia hasta los discursos y las prácticas profesionales de los terapeutas ocupacionales. De allí la relevancia de reivindicar la promoción de la salud como fundamento de una rehabilitación renovada.

Otro de los rasgos que a lo largo de la historia ha prevalecido en profesiones sanitarias como terapeutas ocupacionales es la

primacía que ha tenido la intervención individual en el escenario de una relación terapeuta-paciente, la cual reproduce el esquema de poder impuesto por los sistemas sanitarios. Esa, precisamente, es una de las diferencias que, por tradición, han separado las visiones de la TO y la salud pública, siendo que en esta última disciplina se maneja un enfoque de grupos poblacionales que contrasta con la clásica concentración en los individuos de la TO (23); un prototipo en el que los profesionales se erigen como poseedores del saber y experiencia para recuperar la salud mientras las personas se someten a estos designios sin avizorar su eventual participación en su propia recuperación. En lo que respecta a la TO, dicha tendencia se ve matizada en cuanto esta ocupación requiere que el sujeto se involucre en su ejecución, no obstante resultaría valioso cuestionarse qué se está entendiendo por participación, hasta dónde llega y quién concreta los límites.

Lo cierto es que se vislumbra que la actividad con sentido y significado tiene la posibilidad de emplearse en el abordaje de grupos y comunidades y no solo en el proceder uno a uno. En esa perspectiva, se aprecia que el terapeuta ocupacional puede trascender hacia colectivos y poblaciones de personas sanas y enfermas, no solo en el contexto de la clásica relación terapéutica individual. Es así que varios expertos hacen alusión al cambio de un paradigma que integre la salud individual y la de las comunidades, donde el terapeuta ocupacional extienda el alcance de su práctica y reconceptualice sus intervenciones y resultados esperados para aproximarse a la salud poblacional (23).

Ahora bien, el ejercicio profesional con grupos es una invitación para traspasar las barreras institucionales e ir a los lugares de la cotidianidad de los sujetos: el contexto en el que viven y trabajan. A tal intención se le ha denominado en el mundo salubrista “atención primaria de salud” (APS); esta es detallada como la asistencia sanitaria esencial, la cual es accesible para la totalidad de las personas de la comunidad de quienes se espera su participación, siendo una atención accesible para todos y a un costo que los países puedan costear (29). En esa medida, la Declaración de Alma-Ata dispuso la TO como núcleo primordial del sistema sanitario de una nación y eje fundamental del desarrollo socioeconómico, relevancia que suscita la inquietud de hasta qué punto el terapeuta ocupacional se ha comprometido en las actividades de APS.

Frente a tal inquietud se pueden citar estudios como los de Dahl-Popolizio *et al.* (30), quienes buscaron determinar si los proveedores de atención primaria eran receptivos ante la presencia de terapeutas ocupacionales como participantes de los equipos interprofesionales. Allí se hizo patente que los profesionales en TO tienen la capacidad de desempeñarse como miembros primordiales de los equipos de APS, asumiendo un rol clave en la intervención de los problemas que impiden las actividades diarias (30). Una exploración con una corte similar fue llevada a cabo por Donnelly *et al.* (31) en 2013, quienes indagaron acerca de cómo se estaban integrando los servicios de TO en los equipos de atención primaria para entender las estructuras que apoyaban dicha incorporación. Analizando los equipos de salud familiar que contaban con terapeutas ocupacionales, este estudio identificó algunos elementos claves como la comunicación, la confianza y la comprensión de lo que es TO, esto con el fin de posibilitar la inclusión de los expertos en el desempeño ocupacional dentro de tales brigadas de salud familiar. El estudio concluyó que es perentorio establecer estrategias y estructuras explícitas para facilitar la integración de la terapia ocupacional en equipos de atención primaria (31).

Lo que hasta el momento dejan ver estas investigaciones es que la aproximación de los terapeutas ocupacionales a las dinámicas de atención primaria todavía sigue siendo un tema inquietante para los

académicos y practicantes alrededor del mundo, existiendo un largo camino para posicionar la ocupación como determinante primario de la promoción de la salud y la prevención de enfermedades y para que el actuar del terapeuta ocupacional no se reduzca al componente asistencial centrado en la recuperación de las habilidades para ejecutar las actividades de la vida diaria.

El reto del vínculo entre terapia ocupacional y salud pública

Hablar de población no es lo mismo que referirse al trabajo con grupos específicos o tomar la vulnerabilidad como criterio para definir quiénes necesitan de la intervención terapéutica; por el contrario, significa comprender que esta forma de concebir la realidad, que tiene a la ocupación humana como principal libreto y herramienta, se puede traducir en políticas públicas y programas dirigidos a individuos sanos y enfermos, no solo en temáticas relacionadas con discapacidad. Por ejemplo, contemplar el peso que tienen las enfermedades crónicas en el perfil epidemiológico de las poblaciones contemporáneas, visualizando que una parte del desarrollo de estos padecimientos se asocia con los estilos de vida y los hábitos que incorpora un sujeto a su diario vivir, tiene que ver con prácticas en las áreas del desempeño ocupacional de autocuidado, ocio/esparcimiento y trabajo/productividad y se vinculan con las decisiones en salud que toma este ser humano.

La idea no es sugerir que la decisión individual y los estilos de vida sean la única determinación ni el único elemento explicativo para comprender los problemas de salud de una persona o una población, tampoco se quiere entrar en la atribución de culpas hacia el individuo sin identificar las realidades sociales que lo conducen a tomar ciertas resoluciones poco saludables; sin embargo, sí se admite que los terapeutas ocupacionales pueden apoyar la gestión personal de individuos libres para elegir y ser en el mundo a través de la ocupación (19). Ello significaría construir, junto y con el protagonismo de las personas, hábitos que promuevan la salud y prevengan este tipo de enfermedades y sería una muestra de que es posible llegar a otras poblaciones con las acciones de la TO, inclusive hasta el nivel de las políticas públicas donde se piensa en el terapeuta ocupacional no solo como rehabilitador, sino como profesional de salud pública y actor social de vital importancia en cualquier proyecto de sociedad.

De hecho, una de las cuestiones a las que invitaría la salud pública es a vislumbrar la salud como un proceso vital determinado socialmente con una trayectoria que no depende solo de los hábitos aceptados o del autocuidado, sino que lleva a hacer conciencia de que esas decisiones en salud presentan un contexto social, económico y político en el que se despliegan y no son casuales. Frente a tal exigencia, Simó-Algado (32) manifiesta que siente que los terapeutas ocupacionales todavía son bastante ingenuos en términos de dilucidar cómo las estructuras políticas y económicas determinan la vida de los sujetos y comunidades con los que trabajan, pero también sus propias vidas, todo porque en su formación predomina un enfoque miope ante los condicionantes sociopolíticos y ecológicos (32).

Más adelante, Galheigo & Simó-Algado (10) determinan que es necesario marcar una diferencia entre los países del Norte y del Sur global, planteando que los profesionales y estudiantes de las regiones periféricas poseen una conciencia clara de las repercusiones que tienen los determinantes económicos, políticos y sociales en el desempeño ocupacional y ello se expresa en propuestas desde la realidad del sur como la de la terapia ocupacional social, la rehabilitación basada en la comunidad, las prácticas de salud mental comunitaria y el trabajo en atención primaria; mientras tanto, hasta ahora las naciones industrializadas están comenzando a percibir la

fragilidad y el impacto de las políticas neoliberales en la calidad de vida de sus ciudadanos (10).

En la entrevista de Simó-Algado a Galheigo (10), esta forma diferente en la que se ha construido la TO en las regiones periféricas tiene que ver con el hecho de que las necesidades individuales y colectivas del sur y del norte son distintas, por lo que los profesionales de países como Colombia han debido responder a conflictos e inequidades sociales, gobiernos despóticos, procesos de democratización, entre otros. Por eso, se insiste que tales acontecimientos sociales han puesto en entredicho el paradigma de poner la responsabilidad de la salud solo en el individuo (10).

Sin embargo, el énfasis en el componente individual sigue primando en muchos escenarios, además es el que ha conducido a culpabilizar a la víctima por las acciones que realiza en contra de su bienestar, llevando al profesional a observar los datos sociodemográficos de esa persona como simples requerimientos a diligenciar en una historia clínica, sin ligarlos con su condición de salud; se formulan entonces recomendaciones al sujeto sin tener en cuenta su entorno social y su historia sociocultural, por lo que no trascienden al ámbito familiar o comunitario. Tal disposición desconoce los orígenes sociales del malestar, catalogando a la persona como winner o loser y acometiendo ciertas consecuencias, más no las causas, sin considerar que este ser humano haya sido despojado de sus derechos fundamentales (10,33).

Todo esto representa una contradicción con los principios de ver el ser humano desde la integralidad que, supuestamente, defienden los terapeutas ocupacionales. Por tal motivo, se comparte con quienes argumentan que es perentorio enfrentar las desigualdades, inequidades e injusticias que a diario experimentan las personas para seleccionar, ejecutar y vivir sus ocupaciones (33), pensando en la ocupación como vía que contribuye a la optimización de las condiciones socioeconómicas, políticas, culturales, interpersonales y de emancipación humana (19).

Galheigo & Simó-Algado (10) aseguran que el problema no es tanto que el profesional no entienda los efectos de los determinantes sociopolíticos y estructurales, sino que crea que estas circunstancias nada tienen que ver con su ejercicio. Estos autores también postulan que el modelo anglosajón fundacional se ha parado sobre el precepto liberal de que el terapeuta apoya la adquisición individual de ciertas habilidades, pero que la adaptación e inclusión social recaen en las personas y su voluntad, siendo una tendencia evidenciada en modelos como el de la ocupación humana o el canadiense del desempeño ocupacional. Es este el individualismo plasmado en el emprendimiento y la capacidad de autogestión para asumir la vida cotidiana al que se refieren autores como Guajardo (11). En esa perspectiva, el objetivo de las intervenciones sería motivar la atemperación del individuo desviado a la sociedad, pero sin cuestionar si la que requería modificaciones era la esfera social. Dentro de esa visión se concibe la sociedad como consensual y libre de conflictos de clase, género, religión y étnicos (10).

El análisis de ese enfoque anglosajón incita a Galheigo & Simó-Algado (10) a razonar que las terapias centradas en el cliente no lograrían vencer las problemáticas asociadas a la exclusión social, pues la voluntad, el deseo y las buenas intenciones no alcanzan para romper con la negación de derechos a la que se ven sometidas las poblaciones vulnerables. Inclusive, una terapia centrada en el sujeto puede desempoderarlo, ya que la mayoría de estas cuestiones son de carácter colectivo y poseen causas estructurales. Por eso, urge una ruptura en relación con la colonización del modelo científico anglosajón que posiciona una práctica basada en evidencias que suprime la comprensión compleja de los problemas y restringe la diversidad de la vida y del humano. No obstante, no sería suficiente con un cambio paradigmático de la TO, sino que se necesitaría una transformación en las políticas de

salud, educación, cultura, trabajo y asistencia y seguridad social para garantizar el acceso a los derechos por parte de los ciudadanos (10).

En esa óptica, cuando a los servicios llegue un individuo y cuando el quehacer de la TO se requiera para abordar las problemáticas de una comunidad, lo social debe ser un aspecto fundamental y obligatorio a incorporar, más cuando se entiende que no solo la salud se encuentra determinada socialmente, sino también la ocupación u ocupaciones que las personas eligen desarrollar. Estas ocupaciones son seleccionadas a partir de la ubicación de ese individuo en el grupo social al que pertenece, siendo dicho hacer un elemento primordial de la identidad ocupacional. Por el contrario, la sociedad enmarca sus juicios respecto al sujeto de acuerdo a las actividades que este realiza, dado que en la adjudicación que efectúa el orden social de valores, sentidos y significados a las experiencias ocupacionales (20) valora ciertas ocupaciones como positivas o negativas (19).

Por su lado, Peñas-Felizzola (13) señala que la TO estudia el desempeño ocupacional de la persona, pero no como un ser aislado ni solitario, sino en relación con su grupo social y el contexto local, regional y global. Este razonamiento se encuadra en una visión relacional y procesual de la ocupación que es influenciada por circunstancias socioculturales y ecológicas, pero, al tiempo, recrea esas condiciones sociales, económicas, políticas y ambientales (17). Si se acepta que el desempeño ocupacional está condicionado por el contexto social, económico, político, cultural, etc., se admite que la ocupación no es estática, sino que se trata de un proceso dinámico (11).

Por lo anterior, algunos autores hacen referencia a una TO social, no con el ánimo de desvirtuar el aspecto social y la perspectiva ocupacional colectiva que existe en todos los escenarios de actuación profesional y en todas las cuestiones humanas (11), sino en el sentido de reivindicar el espacio social como zona de intervención de situaciones como la pobreza, la vulnerabilidad y la exclusión social. Galheigo & Simó-Algado (10) explican que este interés trasciende las políticas de salud y rehabilitación, lo que le ha permitido al terapeuta participar de acciones intersectoriales en ámbitos como la asistencia social, la cultura, la educación y el trabajo. En esa medida, el objetivo de la TO social sería el de fomentar la reducción de las inequidades, las contradicciones sociales y los conflictos individuales, procurando el acceso de los sujetos a sus derechos sociales por medio de actividades individuales y colectivas cimentadas en sus necesidades sociales y realidades locales (10).

El terapeuta ocupacional en el sistema de salud colombiano

Se discute que el accionar de los terapeutas ocupacionales está determinado por las características y particularidades de la organización de los sistemas sanitarios, un modelo de prestación de servicios de salud que los tiene destinados al lugar de la rehabilitación funcional, el cual han ocupado con mayor frecuencia tradicional e históricamente; esto es mucho más visible en el plano internacional. De ese modo, y a pesar de que se resalten con gran entusiasmo los campos de acción conquistados, las poblaciones a las que se han aproximado y las técnicas que se han implementado, el sistema sanitario se convierte en el esquema que define la manera cómo se otorga la asistencia por parte de los profesionales de la salud y, en gran proporción, condiciona la actuación del terapeuta y sus posibilidades de generar un impacto significativo en la calidad de vida, más cuando los sistemas sanitarios contemporáneos se mueven bajo una lógica de acumulación de capital, de mercado y de negocio (7), preceptos que incluso priman sobre el bienestar de la población.

El problema con los terapeutas ocupacionales es que no se han embarcado en una reflexión profunda sobre las implicaciones que

tiene el régimen de salud en su actividad profesional, para el caso colombiano el sistema implantado por la Ley 100 de 1993 (22), sino que se ha dependido del análisis de otros colectivos profesionales acerca de los perjuicios que produce ese modelo en el ejercicio médico digno. Esta reflexión no ha tenido una lectura específica de cuál es la posición de la TO respecto al esquema de seguridad social que se ha consolidado en Colombia (34).

En términos de vislumbrar cómo el sistema sanitario condiciona el hacer de los terapeutas ocupacionales y les confiere otros escenarios de acción, podrían admirarse experiencias como las de Brasil, donde la reforma sanitaria de finales de los años ochenta, que llevó a la configuración del Sistema Único de Salud (SUS), demandó que todos los profesionales sanitarios hicieran una inmersión en la realidad social de las personas y colectivos atendidos para que las intervenciones se basaran en sus necesidades. Esto no siempre fue así en ese país, ya que las áreas de rehabilitación física y salud mental fueron las primeras en incursionar al mismo a partir de la influencia extranjera en la formación de los pioneros; hoy en día estas son las arenas profesionales que más profesionales congregan (10).

Con la territorialización de la asistencia derivada de la reestructuración de las políticas sociales a principios de la década del noventa se constituyeron equipos locales de salud en los que el terapeuta ocupacional consiguió incorporarse e interactuar con múltiples profesionales. La idea de estos equipos era la de materializar la asistencia sanitaria gratuita y universal instaurada por el SUS, una tentativa que se enmarca dentro de un movimiento de democratización de la sociedad brasilera con el cual se intentó garantizar estatalmente otros derechos sociales como la educación. Es evidente que estas reformas en la perspectiva de salud pública se vieron reflejadas en la formación de los terapeutas ocupacionales y buscaron deconstrucción del modelo biomédico predominante (10).

Parte del silencio manifestado como comunidad profesional colombiana tiene que ver con el desconocimiento que persiste entre muchos profesionales del modo en que funciona el sistema de salud, ingenuidad que se liga, entre otras cosas, con la falta de abordaje de estas temáticas de salud pública en los currículos de la mayoría de las escuelas de TO en el país. El resultado es que no se ha resuelto de manera efectiva cuál es la perspectiva asumida como grupo gremial frente al régimen de salud, pero tampoco se ha establecido ante el modelo de aseguramiento si se van a emprender actividades de crítica y denuncia por los atropellos cometidos o si los profesionales se van a acomodar como sea a las particularidades de estas formas de organización de los servicios sanitarios. En tal coyuntura, la contribución de los terapeutas ocupacionales al debate social en un asunto tan primordial para el futuro de Colombia ha sido mínima, pues los terapeutas no han sabido leer el contexto que los rodea; esto probablemente sucede porque sigue pesando más el ajuste estricto a modelos y maneras de ser, pensar y sentir internacionales que el interpretar la realidad social y económica nacional.

Este argumento podría ser aplicado a aquellos que trabajan en el área educativa, en el área laboral o en instituciones de prestación de servicios sociales diferentes a salud; sin embargo, la orientación del comentario sigue teniendo validez cuando se ejerce una práctica descontextualizada y acritica, alejada de las necesidades de salud y ocupacionales de los individuos y poblaciones en Colombia y de las circunstancias mundiales; de este modo, hace falta una práctica reflexiva, intersubjetiva y situada (35). En tal óptica, otra inquietud que emerge en este artículo, con fundamento en lo que se han preguntado otros académicos alrededor del mundo (10), es si los terapeutas ocupacionales colombianos están preparados para enfrentar retos como la pobreza, el cambio climático, la precariedad laboral, el desempleo, entre otros.

En correspondencia con lo anterior, se reconoce que en los últimos años se ha hecho un esfuerzo por incluir en los currículos de los programas de TO el aprendizaje de contenidos y competencias en salud pública a partir de módulos o materias que hacen palpable un interés por instruirse en este campo de conocimiento y práctica. A pesar de ello, se intuye que tal incorporación no responde como tal a una concientización y lectura crítica respecto a las contribuciones que podría tener para el terapeuta ocupacional el que se forme en el saber salubrista, sino que es influenciado por coyunturas como la aparición de un componente de salud pública en el Examen de Evaluación de la Calidad de la Educación Superior (Saber PRO), prueba que deben presentar los estudiantes de TO de último semestre, o por el requerimiento que se está haciendo desde el mercado laboral de terapeutas que trabajen en actividades de salud pública en el nivel nacional o distrital. La situación anotada origina que los estudiantes aprendan ciertas cosas del saber salubrista, pero sin una clara noción para qué les servirá esto o cómo se relaciona con un currículo volcado hacia otras orientaciones y construido sobre la base de un paradigma distinto.

La participación de terapeutas ocupacionales en el diseño y ejecución de programas de salud pública parece bastante favorable en cuanto abre a los profesionales la alternativa de desempeñarse en nuevos campos de acción y demostrar su aporte ante otros especialistas y poblaciones; no obstante, causa algo de preocupación que la carencia de formación en el tema pueda conducir a que los resultados de las intervenciones no sean los esperados. Se entiende que la salud pública no es un asunto exclusivo de salubristas con educación postgraduada en programas académicos, considerando que dentro del proceso educativo de todos los profesionales sanitarios (incluso de otros que laboran junto con los salubristas) tiene que existir una instrucción básica en contenidos como la conceptualización de qué es salud, promoción de la salud, prevención de la enfermedad, determinantes sociales de la salud, reflexiones sobre inequidad en salud, entre otros.

Se opina que no es una cuestión de recibir clases o asistir a espacios impartidos por salubristas expertos, pero desconocedores de las particularidades del conocimiento y el quehacer de los terapeutas ocupacionales, para que los ilustren en la materia sin la menor conciencia de cuál es el rol de estos profesionales en la discusión de tales debates sanitarios.

Se estima que de lo que se trata es de hacer una lectura particular, profunda y crítica de qué lugar tienen los terapeutas ocupacionales en estas controversias, de cuáles serían sus contribuciones a esos objetos y asuntos de estudio para enriquecerlos, de qué trascendencia puede tener la ocupación humana y los estudiosos de la misma en la promoción de la salud y en la prevención de enfermedades en poblaciones y de si la actividad con sentido y significado es un determinante de la salud o puede ser incorporada como intervención en las políticas públicas dirigidas a mejorar la calidad de vida, es decir, pensar y entender la salud pública desde la forma de comprender la realidad que tienen los terapeutas ocupacionales.

Conclusiones

Con estas reflexiones se hace un llamado especial a los profesionales sanitarios adscritos al ámbito de la rehabilitación (esto incluye a fonoaudiólogos y fisioterapeutas) para que tomen conciencia de su quehacer con el firme propósito de repensar su ejercicio y lograr posicionar ética y políticamente sus campos de experticia frente a otras profesiones del campo de la salud. Lo anterior implica desarrollar una práctica crítica, reflexiva y propositiva que trascienda el dominio técnico, tradicional e instrumental en el que se han formado los profesionales, independiente del escenario laboral en el que

se desenvuelvan. Además, esta toma de conciencia se traduce en propuestas novedosas de intervención derivadas de la investigación, unas tentativas que posibiliten superar el hacer pensado desde la enfermedad y visibilicen la salud en positivo y el bienestar de individuos y colectivos.

En este sentido, avanzar hacia una posible ruptura paradigmática hegemónica en el ejercicio de las prácticas académicas y profesionales de la TO implicaría, por un lado, realizar una transformación considerable en la manera de ver y entender la ocupación humana y la rehabilitación y, por el otro, trascender y superar el pensamiento cartesiano que hasta hoy no ha logrado superarse (28). Aunque se dice haber progresado hacia modelos de atención biopsicosocial, esta lógica permanece vigente en el quehacer y se hace visible no solo en la formación profesional, sino en las formas de evaluación, diagnóstico e intervención en los diferentes escenarios de desempeño del terapeuta ocupacional que, sin duda, continúan cimentadas en el método científico, en el análisis (descomponer), en la síntesis (componer), en la observación y en la experimentación (36). Este avance involucraría la construcción de programas investigativos en los que se contemple y discuta la producción del cuidado en salud por el terapeuta ocupacional desde una mirada integral, humanizada, interdisciplinar e intersectorial (10).

Pese a que se rescata la contribución de un esquema biopsicosocial como el que plantea la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF) (37), ello no garantiza que se hayan vencido las restricciones con las que cargaba el enfoque biomédico, por el contrario, se continúa reproduciendo el modelo medicalizador. Así, esta herramienta ha colonizado el lenguaje de la discapacidad y la rehabilitación a escala planetaria, ha fortalecido el pensamiento hegemónico en salud y ha encarnado el modelo asistencial, terapéutico e individualista que ha dominado el campo de la salud a lo largo de la historia. Por tanto, asumir que se trata de un instrumento perfecto y la última palabra en el plano de la rehabilitación aleja a los profesionales de la rehabilitación en esta superación de los desafíos contemporáneos de la salud pública.

De igual forma, el llamado es a reflexionar sobre el rol que ha adoptado el Estado legitimador de este pensamiento dominante en salud que obliga a los actores estatales y a la misma sociedad civil a meditar, hablar y actuar como la hegemonía quiere que se piense, se hable y se actúe (6). Dicho discernimiento acerca del Estado y sus relaciones con el mercado y con la sociedad civil posibilitarían adquirir conciencia de las relaciones de poder y hegemonías predominantes en la sociedad (10). Las ocupaciones, al advertirse como expresiones humanas, están supeditadas de una u otra manera a las prácticas del poder, teniendo en cuenta sus raíces en la vida diaria y en las interacciones sociales (19). La cuestión es hasta qué punto el reconocimiento de esos poderes y de la dimensión política de la ocupación permitiría impugnar esas hegemonías y dominación social, fomentando la creación de sujetos que hagan parte de la instauración de pactos sociales sensibles, justos y adaptados a la realidad colombiana (19,33).

Por otra parte, es preciso recapacitar frente al papel de la academia como actor social que ha reproducido constantemente el pensamiento hegemónico en la formación de profesionales, incursionando en sus mallas curriculares la CIF como eje transversal de los planes de estudio de la TO, incluyendo la investigación. Esta mirada emplea a la academia como instrumento o como medio para implantar su ideología y lograr frutos en favor del capitalismo cognitivo y del complejo médico industrial y financiero (38-40). Entonces, se pretende instar a la academia a cuestionarse acerca de para qué formar profesionales de TO en el país, qué características deberían tener los futuros terapeutas ocupacionales colombianos y si bastará con

incluir en el currículo de los programas un módulo o un curso de salud pública, entendiendo estos como interrogantes clave para la construcción de los planes de estudio. Lo cierto es que tal discusión sobre cuáles son los terapeutas ocupacionales que requiere Colombia no debe omitir el compromiso ético y político con la realidad social que debería identificar a los profesionales en pro de motivar la transformación de la sociedad (10,11).

La verdad es que existen experiencias documentadas en la literatura en las que se resalta la presencia e importancia del terapeuta ocupacional en el terreno de la salud pública y en las actividades de promoción de la salud y de prevención de enfermedades dirigidas hacia individuos y colectivos, tanto sanos como enfermos. No obstante, no se trata de un asunto resuelto, pues es evidente un vacío teórico y práctico en la manera de hacerlo, entendiendo que no es suficiente con reiterar que este profesional pueda liderar actividades de promoción de la salud a través del conocimiento que tiene de la ocupación, sino que es perentorio profundizar en marcos metodológicos y prácticos de TO en los que se posicione la ocupación humana como determinante esencial de la promoción de la salud y la prevención de enfermedades en salud pública.

No se quiere ser reiterativo, tampoco exponer un panorama calamitoso, más cuando se percibe que estos retos o deudas pendientes se corresponden con oportunidades de una comunidad académica y profesional muy receptiva, dispuesta a crecer día a día para consolidarse socialmente, expectante de aprender de sus errores y con una gran conciencia de apoyar el desarrollo social, el mejoramiento de la salud, el desempeño ocupacional y la calidad de vida de los sujetos y poblaciones con quienes tiene el gusto de interrelacionarse. Con esta actitud, seguramente cuando se celebre el centenario del nacimiento de la profesión en el país, será bastante grato el referir cómo se han superado tales desafíos y asuntos pendientes, con un alto nivel de reconocimiento social logrado para ese entonces.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Schell BA, Gillen G, Scaffa ME. Willard & Spackman Terapia Ocupacional. 11th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011.
2. Santos-del Riego S. Siglo XX, Guerras Mundiales y Terapia Ocupacional. In: Moruno-Miralles P, Talavera-Valverde MÁ, compilers. Terapia Ocupacional: una perspectiva histórica 90 años después de su creación. La Coruña: TOG, APGTO; 2007. p. 310-319.
3. Chaparro-Araya RE, Fuentes-Capetillo J, Morán D, Mujica-Díaz-Valdés N. La Terapia Ocupacional en la intervención en salud comunitaria: el modelo educativo. *Rev Chil Ter Ocup*. 2005 [cited 2018 May 21];5(5):69-79. Available from: <https://goo.gl/M6npGQ>.
4. Trujillo-Rojas A. Terapia ocupacional, conocimiento y práctica en Colombia. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2002.
5. Testa M. Salud Pública, acerca de su sentido y significado. In: Organización Panamericana de la Salud. La crisis de la salud pública: reflexiones para el debate. Washington D.C.: OPS; 1992. p. 205-29.

6. Vallejos I, Spadillero A, Sánchez C, Zuttion B, Lipschitz A, Almeida ME, et al. Discapacidad e ideología de la normalidad: desnaturalizar el déficit. Buenos Aires: Noveduc; 2009.
7. Feo-Istúriz O, Feo-Acevedo C, Jiménez P. Pensamiento contrahegemónico en salud. *Rev Cubana Salud Pública*. 2012 [cited 2016 Feb 20];38(4):602-14. Available from: <https://goo.gl/ToQDZy>.
8. Gómez RD. La noción de "Salud Pública": Consecuencias de la polisemia. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2002 [cited 2018 May 21];20(1):101-16. Available from: <https://goo.gl/UhVdVL>.
9. Cruz-Velandi I. La salud colectiva y la inclusión social de las personas con discapacidad. *Investigación y Educación en Enfermería*. 2005 [cited 2011 Jun 27];23(1):92-101. Available from: <https://goo.gl/C3gwsW>.
10. Galheigo SM, Simó-Algado S. Maestras de la terapia ocupacional. Sandra Galheigo: la poderosa emergencia de la terapia ocupacional social. *TOG*. 2012 [cited 2018 May 21];9(15):1-41. Available from: <https://goo.gl/AvWwqu>.
11. Guajardo A. Prólogo. In: Grupo de Investigación Ocupación y Realización Humana. Ocupación: sentido, realización y libertad. Diálogos ocupacionales en torno al sujeto, la sociedad y el medio ambiente. Bogotá: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2011 [cited 2018 May 21]. p. 13-9. Available from: <https://goo.gl/UUdpSg>.
12. Nahr ME. Promoción y Prevención en Terapia Ocupacional. *Cuadernos de la Escuela de Salud Pública*. 2014 [cited 2018 May 21];2(88):60-5. Available from: <https://goo.gl/YjoDNB>.
13. Peñas-Felizzola OL. La Investigación en Terapia Ocupacional: Historia, Actualidad y Perspectivas [monograph]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2005 [cited 2018 May 21]. Available from: <https://goo.gl/eFT3Cv>.
14. Organización Panamericana de la Salud. Anexo I: Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud. In: Promoción de la salud: una antología. Publicación Científica No. 557. Washington D.C.: OPS; 1996. p. 367-72.
15. Yerxa EJ. Health and the Human Spirit for Occupation. *Am J Occup Ther*. 1998;52(6):412-8. <http://doi.org/c4wwnc>.
16. Organización Mundial de la Salud (OMS). Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Nueva York: OMS; 1946 [cited 2018 Jul 30]. Available from: <https://goo.gl/sSrLMs>.
17. Grupo de investigación ocupación y realización humana. Introducción. In: Grupo de Investigación Ocupación y Realización Humana. Ocupación: sentido, realización y libertad. Diálogos ocupacionales en torno al sujeto, la sociedad y el medio ambiente. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2011 [cited 2018 May 21]. p. 21-6. Available from: <https://goo.gl/UUdpSg>.
18. Wilcock A. An occupational theory of human nature. In: An occupational perspective of health. 2nd ed. Thorofare: Slack Incorporated; 2006 [cited 2018 May 21]. p. 51-74. Available from: <https://goo.gl/RFEkPF>.
19. Trujillo A, Sanabria-Camacho L, Carrizosa-Ferrer L, Parra-Esquivel EI. Comprensión de la Ocupación Humana. In: Grupo de Investigación Ocupación y Realización Humana. Ocupación: sentido, realización y libertad. Diálogos ocupacionales en torno al sujeto, la sociedad y el medio ambiente. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2011 [cited 2018 May 21]. p. 27-69. Available from: <https://goo.gl/UUdpSg>.
20. Rubio S, Sanabria-Camacho L. Ocupación como proceso subjetivante. In: Grupo de Investigación Ocupación y Realización Humana. Ocupación: sentido, realización y libertad. Diálogos ocupacionales en torno al sujeto, la sociedad y el medio ambiente. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2011 [cited 2018 May 21]. p. 71-104. Available from: <https://goo.gl/UUdpSg>.
21. Law M, Steinwender S, Leclair L. Occupation, health and well being. *Can J Occup Ther*. 1998;65(2):81-91.
22. Colombia. Congreso de la República. Ley 100 de 1993 (diciembre 23): Por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C.: Diario Oficial 41148; diciembre 23 de 1993.

23. Mallinson T, Fischer H, Rogers JC, Ehrlich-Jones L, Chang R. Human Occupation for Public Health Promotion: New Directions for Occupational Therapy Practice With Persons With Arthritis. *Am J Occup Ther*. 2009;63(2):220-6. <http://doi.org/dmftnd>.
24. Gewurtz RE, Moll SE, Letts LJ, Larivière N, Levasseur M, Krupa TM. What you do every day matters: A new direction for health promotion. *Can J Public Heal*. 2016;107(2):e205-8. <http://doi.org/cp2p>.
25. Almeida ME, Angelino MA, Kipen E, Lipschitz A, Marmet M, Rosato A, *et al*. Nuevas retóricas para viejas prácticas. Repensando la idea de diversidad y su uso en la comprensión y abordaje de la discapacidad. *Política y Sociedad*. 2010 [cited 2018 May 21];47(1):27-44. Available from: <https://goo.gl/n2SVx5>.
26. Tittannegro GR. Aspectos filosóficos da reabilitação. *O mundo da saúde São Paulo*. 2006 [cited 2018 May 21];30(1):20-5. Available from: <https://goo.gl/2yq7z5>.
27. Moreno-Angarita M. Pistas para el diálogo entre salud pública y discapacidad: hacia una comprensión de la evolución del concepto de discapacidad. In: *Salud Pública y Discapacidad*. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2008.
28. Restrepo-Ochoa DA. Determinismo/indeterminismo y determinación: implicaciones en el campo de la salud pública. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2013 [cited 2016 Feb 20];31(1):42-6. Available from: <https://goo.gl/WV9SrY>.
29. Organización Mundial de la Salud. Declaración de Alma-Ata. Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud, Alma-Ata, URSS, 6-12 de septiembre de 1978. Ginebra: OMS; 1978 [cited 2018 May 21]. Available from: <https://goo.gl/H9kX39>.
30. Dahl-Popolizio S, Muir SL, Davis K, Wade S, Voysey R. Occupational Therapy in Primary Care: Determining Receptiveness of Occupational Therapists and Primary Care Providers. *The Open Journal of Occupational Therapy*. 2017;5(3). Available from: <http://doi.org/cp2w>.
31. Donnelly C, Brenchley C, Crawford C, Letts L. The integration of occupational therapy into primary care: a multiple case study design. *BMC Fam Pract*. 2013;14:60. <http://doi.org/f4x95c>.
32. Simó Algado S. La palabra y la acción: lucha contra la pobreza, salud (ocupacional) y ciudadanía a través de nuevas praxis universitarias [tesis doctoral]. Vic: Universitat de Vic; 2011 [cited 2017 Oct 26]. Available from: <https://goo.gl/4SFCrx>.
33. Uribe JJ, Rojas-Castillo CP, Pérez L. Ocupación como proceso socio-cultural. In: Grupo de Investigación Ocupación y Realización Humana. *Ocupación: sentido, realización y libertad. Diálogos ocupacionales en torno al sujeto, la sociedad y el medio ambiente*. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2011 [cited 2018 May 21]. p. 105-28. Available from: <https://goo.gl/UUdpSg>.
34. Arango-Soler J, Correa-Moreno Y, Luna-García J, Campos A, Molano-González A. El terapeuta Ocupacional en el marco de las reformas de los sistemas de salud: Reflexiones desde el caso Colombia. *Revista Ocupación Humana*. 2013;13(2):7-23.
35. Urteaga E. Sociología de las profesiones: una teoría de la complejidad. *Lan Harremanak*. 2008 [cited 2014 Sep 20];18(1):169-98. Available from: <https://goo.gl/rdZzDA>.
36. de Almeida-Filho N. Transdisciplinaridade e Saúde Coletiva. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 1997;2(1-2):5-20. <http://doi.org/cp2x>.
37. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud: CIF: versión abreviada. Ginebra: OMS; 2001. Available from: <https://goo.gl/Di5aey>.
38. Levín P. La ciencia en el capitalismo, y más allá. *Erlenmeyer*. 2002 [cited 2018 May 21];1(1). Available from: <https://goo.gl/li59pR>.
39. Míguez P. Del General Intellect a la tesis del “Capitalismo Cognitivo”: aportes para el estudio del capitalismo del siglo XXI. *Bajo el Volcán*. 2013 [cited 2018 May 21];13(21):27-57. Available from: <https://goo.gl/7zx5g9>.
40. Iriart C, Iglesias-Ríos L. Biomedicalización e infancia: trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *Interface (Botucatu)*. 2012;16(43):1008-24. <http://doi.org/cp22>.

Fig. 1.

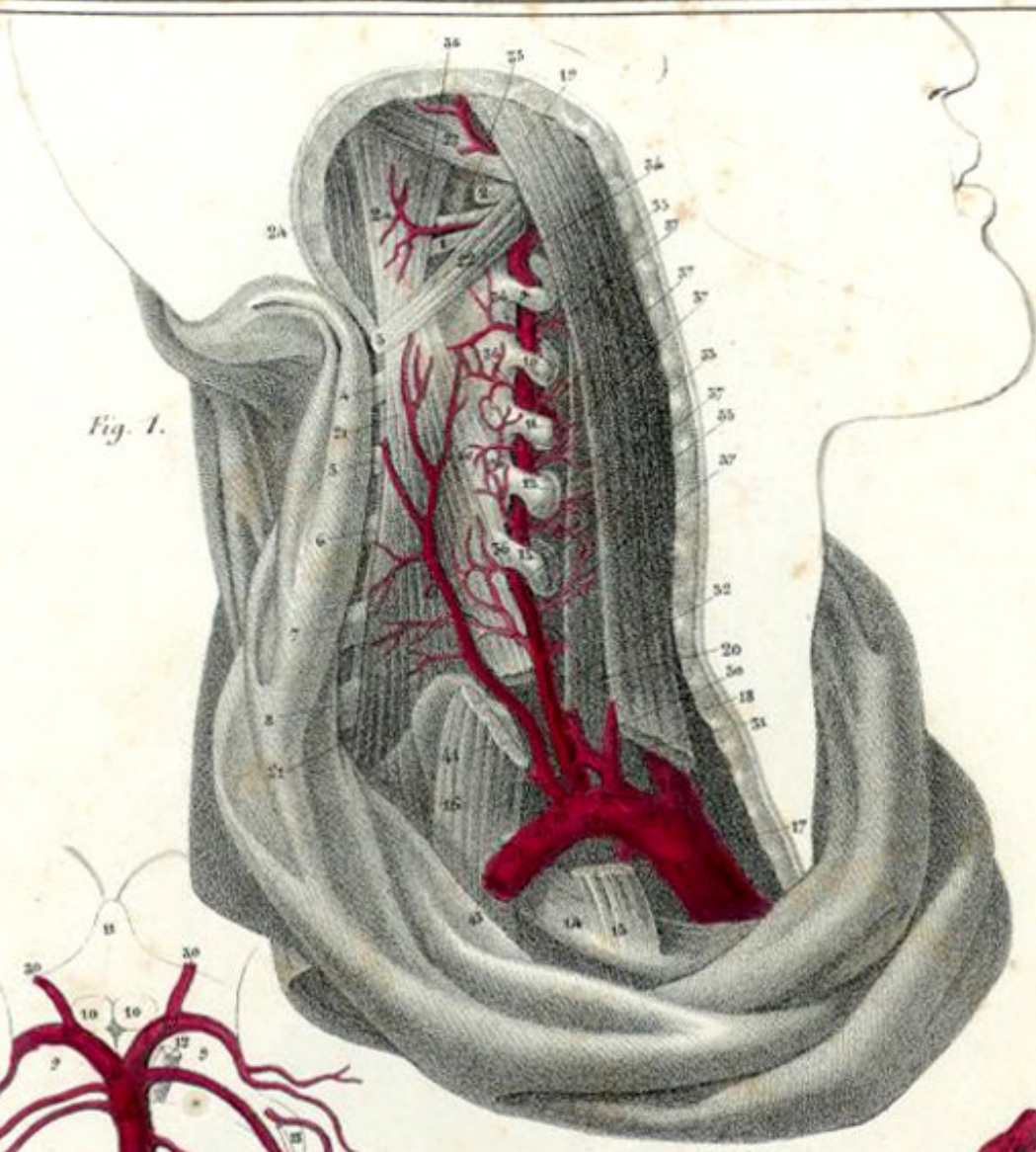


Fig. 2.

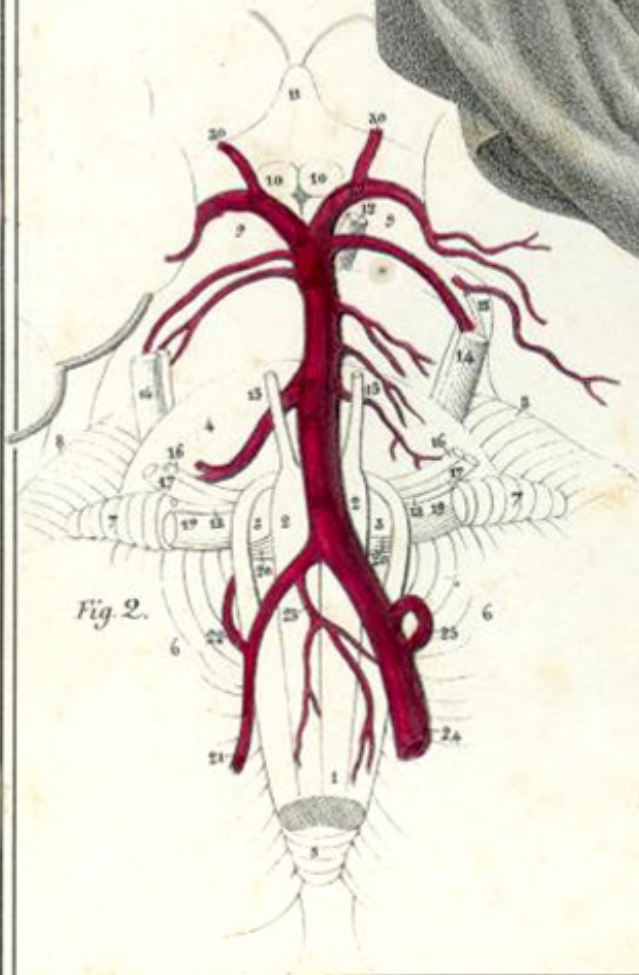


Fig. 4.

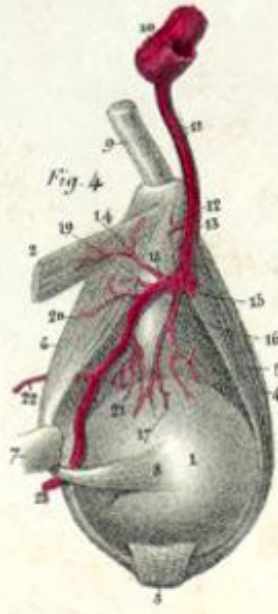
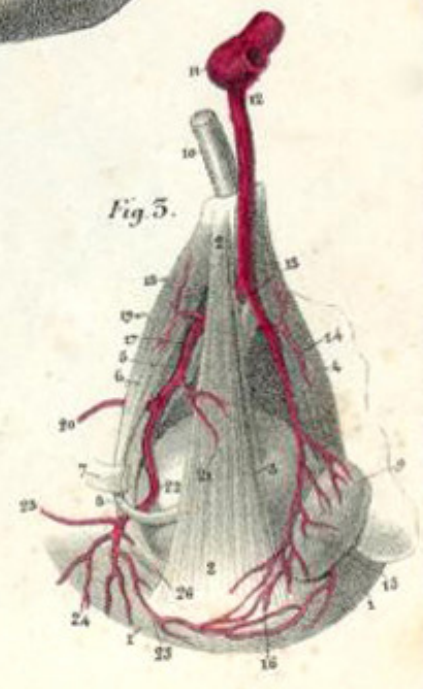


Fig. 5.



ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61890>

Manejo de pacientes diabéticos hospitalizados

Management of diabetes in hospitals

Recibido: 11/01/2017. Aceptado: 17/04/2017.

Alejandro Román-González^{1,2} • Andrés Cardona² • Johnayro Gutiérrez² • Andrés Palacio^{3,4}¹ Hospital Universitario San Vicente Fundación - Departamento de Endocrinología Clínica y Metabolismo - Medellín - Colombia.² Universidad de Antioquia - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Sección Endocrinología y Diabetes - Medellín - Colombia.³ Universidad Pontificia Bolivariana - Sede Medellín - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Medellín - Colombia.⁴ Clínica Integral de Diabetes - Departamento de Control y Educación en Diabetes - Medellín - Colombia.

Correspondencia: Alejandro Román-González. Departamento de Endocrinología Clínica y Metabolismo, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Calle 64 No. 51D-154, bloque 6 de pensionados, Oficina Endocrinología y Diabetes. Teléfono: +57 4 4441333. Correo electrónico: alejoroman@gmail.com.

| Resumen |

La diabetes es una enfermedad con importante prevalencia en todo el mundo. Se calcula que cerca de 415 millones de personas la padecen en la actualidad y que para el año 2040 esta cifra aumentará poco más del 50%. Debido a esto, se estima que gran parte de los ingresos por urgencias serán de pacientes diabéticos o sujetos a los cuales esta patología se les diagnosticará en dicha hospitalización; esta situación hace necesario conocer los lineamientos y las recomendaciones de las guías para el manejo intrahospitalario de los pacientes con hiperglucemia.

El pilar fundamental del manejo hospitalario de diabetes es la monitorización intensiva, junto con la educación al paciente y la administración de insulina. El control glicémico es clave debido a que disminuye complicaciones intrahospitalarias. Cabe resaltar que el control estricto puede llevar a hipoglucemias, por lo que los episodios deben ser debidamente documentados y su causa corregida de inmediato.

Palabras clave: Diabetes *mellitus*; Insulina; Fosfato de sitagliptina; incretinas (DeCS).

| Abstract |

Diabetes is a disease with significant prevalence worldwide. According to the latest estimates, about 415 million people suffer from this condition and this figure will almost double by 2040. For this reason, a large part of emergency admissions will be related to diabetic patients or subjects who will be diagnosed with this pathology while hospitalized. Hospital-related hyperglycemia due to stress, medications and parenteral nutrition are also a common finding. In consequence, it is imperative for health care providers to become familiar with inpatient hyperglycemia management.

Intensive glucose monitoring, patient education and insulin administration are essential for treating this condition. Glycemic control is fundamental as it decreases nosocomial complications. It should be noted that strict control may lead to hypoglycemia, so episodes should be properly documented and their cause corrected immediately.

Keywords: Diabetes *mellitus*; Insulin; Sitagliptin Phosphate; Incretins (MeSH).

Román-González A, Cardona A, Gutiérrez J, Palacio A. Manejo de pacientes diabéticos hospitalizados. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):385-92. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61890>.

Román-González A, Cardona A, Gutiérrez J, Palacio A. [Management of diabetes in hospitals]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):385-92. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61890>.

Introducción

La diabetes es una enfermedad común: la International Diabetes Federation estima que en el mundo existen 415 millones de personas diabéticas y que para el 2040 la cifra ascenderá a 642 millones (1,2). Dada su frecuencia y sus complicaciones, es común que estos pacientes sean hospitalizados; en 2011, por ejemplo, en EE. UU. hubo 282 000 visitas a los servicios de urgencias por hipoglucemia y 175 000 visitas por hiperglucemia (3). Además, las tasas de hospitalización por infarto de miocardio en diabéticos son 1.8 veces más altas que en no diabéticos y para enfermedad cerebrovascular las tasas de hospitalización son 1.5 veces más frecuentes en este tipo de pacientes (3). Esto hace que los diabéticos sean una población importante, en especial para los servicios de hospitalización, dado que se hospitalizan tres veces más

que los no diabéticos, responden por el 20% de las altas hospitalarias y el 30% requiere dos o más hospitalizaciones por año (4,5).

Se vuelve entonces menester para todo médico que trabaje en el área hospitalaria tener las competencias suficientes para el manejo del diabético hospitalizado y así maximizar el efecto deletéreo potencial de la hiperglucemia en desenlaces importantes como la tasa de infecciones nosocomiales. En la presente revisión narrativa se plantea un estado del arte en este tópico y se dan recomendaciones para al manejo de esta población.

Definición y diagnóstico

La hiperglucemia intrahospitalaria se define como un valor de glucosa >140 mg/dL (6-8). Ahora bien, esto puede ocurrir en un paciente

diabético conocido, un paciente diabético *de novo* o un paciente diabético secundario a un fenómeno de estrés (9-11). Las implicaciones prácticas de esto derivan en la medición de una hemoglobina glicada (HbA1c) para todos los pacientes con un valor de glucemia >140 mg/dL, excepto en el diabético conocido que tenga una medición de la misma en los tres meses previos (6). La medición de HbA1c debe ser realizada con un método certificado por el Programa de Estandarización de HbA1c Nacional (6,12), dado que son frecuentes los factores que afectan la medición de este paraclínico en el medio hospitalario; dentro de estas se encuentran la falla renal, el uso de eritropoyetina, las situaciones de alto recambio celular como las anemias hemolíticas o las hemoglobinopatías, el embarazo, la hemodiálisis, el uso de transfusiones, la deficiencia de hierro y la anemia aplásica (13-15).

En específico, en pacientes hospitalizados se evaluó la utilidad de las concentraciones de HbA1c para el diagnóstico de diabetes en un estudio realizado en el Griffin Hospital en Derby, Connecticut (16). Allí se tomaron pacientes con hiperglucemia al ingreso (definida como >125 mg/dL) y se encontró que un valor de HbA1c $>6.0\%$ tiene una especificidad del 100%, pero una sensibilidad tan solo de 57% para el diagnóstico de diabetes. Para descartar diabetes, un valor $<5.2\%$ fue el más útil (15).

En un estudio más reciente la sensibilidad y especificidad de una HbA1c $>6.0\%$ fue 77% y 87%, respectivamente (17). En otros estudios se reportó que los pacientes con hiperglucemia de estrés (hiperglucemia con valores de HbA1c normales) tuvieron un riesgo elevado de ser diagnosticados en el futuro con diabetes. Por ende, requirieron un seguimiento estricto luego del alta para confirmar o descartar diabetes *mellitus* (DM) (18-20).

Efectos deletéreos de la hiperglicemia

La hiperglicemia se considera un elemento pronóstico importante (21-23) debido a que afecta la fisiología normal en múltiples sistemas; además, es un factor de riesgo independiente de mortalidad tanto en diabéticos como en no diabéticos, en especial en aquellos pacientes con síndrome coronario agudo de cualquier tipo (13).

Los efectos agudos de la hiperglicemia no son tan determinantes en el escenario del paciente diabético hospitalizado, a menos que la causa de hospitalización sea la descompensación aguda de la diabetes por un estado hiperosmolar hiperglicémico o una cetoacidosis diabética, condiciones en las cuales prima la deshidratación; la hiperglicemia marcada, sostenida y en aumento; el desequilibrio ácido-base, y las alteraciones en la osmolaridad plasmática. Si no se instaura el manejo urgente adecuado se tiene una alta mortalidad temprana (13,24-27).

La hiperglicemia conlleva ciertos cambios metabólicos crónicos, como son afectación directa de todo el endotelio, tendencia pro coagulante, daño axonal periférico, pérdida de la autoregulación de funciones autonómicas con el paso del tiempo y activación de vías de señalización pro inflamatorias; entre estas últimas se encuentra incremento del estrés oxidativo, afectación de las plaquetas y los glóbulos rojos, glicación de proteínas, dificultad en la fagocitosis, viraje a la vía de los polioles, aumento del TNF alfa y otras citoquinas, entre otras. Teniendo en cuenta todo esto, es de esperar que los pacientes diabéticos sean propensos a las infecciones, que estas los afecten de manera mucho más marcada y que, en ocasiones, el manejo sea más difícil debido a la hipoperfusión, a la afectación endotelial y la disfunción inmune (15,28-32).

Monitoria de hiperglicemia y metas del tratamiento

Un control estricto de la glicemia en el contexto hospitalario garantiza una menor tasa de complicaciones y una estancia hospitalaria reducida (33). Es por lo anterior que los pacientes con evidencia de hiperglicemia al ingreso (glucemia >140 mg/dL) o los diabéticos

conocidos deben ser incluidos en un protocolo que facilite este aspecto. Por tanto, debe realizarse glucometría antes de cada comida principal —preferiblemente cuando esta sea servida o máximo 1 hora antes— y antes de dormir. Aunque los equipos de glucometría pueden variar hasta en un 32% (16,34-36) debido a múltiples situaciones (hipotensión, hipoperfusión, anemia, hipoxia, alteraciones del pH), siguen siendo el método más práctico para el seguimiento. Si el paciente está recibiendo nutrición parenteral, se recomienda realizar glucometrías cada 4 a 6 horas, o más frecuente si se encuentra con infusión continua de insulina, para así titular la dosis y evitar las hipoglucemias.

Para modificar el esquema de monitoreo se deben tener en cuenta también todas aquellas situaciones que puedan alterar la glicemia del paciente como adherencia a la terapia, medicamentos, alimentos extrahospitalarios, cambios en la dieta o cambio en el tipo de nutrición (37).

Las metas en el paciente hospitalizado son valores <140 mg/dL preprandial y <180 mg/dL al azar. Es necesario tener en cuenta la condición clínica del paciente, en particular una corta expectativa de vida, la presencia de comorbilidades graves, una edad avanzada o un estadio terminal para permitir metas más laxas (<200 mg/dL) y evitar las hipoglucemias y que empeore la calidad de vida.

Una glucometría <100 mg/dL debe ser una alerta para buscar que puede estar pasando con el paciente (medicamentos, ayuno, pobre ingesta, dosis inadecuada) y se debe ser proactivo y ver la necesidad de modificar el esquema de manejo. Si las glucometrías son <70 mg/dL, deben considerarse las condiciones antes descritas y disminuir la dosis de insulina para evitar eventos adversos serios e incluso la muerte (38-40).

Evidencia de tratamiento

En la actualidad, se considera que el esquema intensivo, basal-bolo, es el más fisiológico, efectivo y seguro. Sin embargo, a futuro el uso de otros medicamentos permitirá omitir el uso del bolo de insulina.

El Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients with Type 2 Diabetes (41) (RABBIT 2 Trial) incluyó 130 pacientes diabéticos tipo 2 que no habían sido tratados con insulina y que habían ingresado al hospital por diversas situaciones diferentes a las complicaciones agudas de la diabetes o a la necesidad de intervención quirúrgica en dos centros de referencia de EE.UU.; estos pacientes fueron aleatorizados para recibir un esquema basal-bolo o un esquema móvil de insulina.

El RABBIT 2 Trial también documentó un peor control glucémico en el esquema móvil que en el grupo de basal-bolo así: pacientes que alcanzaron meta <140 mg/dL durante la estancia 38% vs. 66% ($p<0.001$), glucemia en ayunas 165 ± 41 vs. 147 ± 36 mg/dL ($p<0.001$), glucemia al azar 189 ± 42 vs. 164 ± 35 mg/dL ($p<0.001$) y promedio de glucemia durante la hospitalización 193 ± 54 vs. 166 ± 32 mg/dL ($p<0.001$). La diferencia promedio en cuanto a la glucemia en ambos grupos fue de 27 mg/dL ($p<0.01$) y el 14% de los pacientes en el grupo de esquema móvil debió ser cambiado a un esquema basal-bolo porque persistían con glucemia >240 mg/dL a pesar de estar recibiendo insulina.

Aunque los pacientes en esquema basal-bolo recibían en promedio tres veces más insulina que los pacientes en esquema móvil (~ 40 U vs. ~ 15 U), no hubo aumento en la incidencia de hipoglucemias, lo que demostró la seguridad y la efectividad de dicha terapia en comparación con lo que históricamente se había utilizado para manejar la diabetes en el ámbito hospitalario.

Luego, Umpierrez *et al.* (42) realizaron el RABBIT 2 Surgery, un estudio muy similar al anterior con 211 pacientes (104 en el grupo basal-bolo y 107 en el grupo esquema móvil); en este se incluyeron sujetos con antecedente de DM2 que estuvieran siendo tratados con

dieta, antidiabéticos orales o insulina en dosis bajas (<0.4 U/kg), que fueran a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos o de urgencia en los que no se supondría que necesitaran ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y que no tuvieran antecedentes de cetoacidosis diabética o enfermedad hepática o renal grave. El desenlace principal fue compuesto por los valores de glucemia asociados a complicaciones post operatorias como infección del sitio operatorio (ISO), neumonía, bacteriemia, falla ventilatoria o falla renal; los desenlaces secundarios fueron los últimos mencionados asociados a episodios de hipoglucemia, estancia hospitalaria o muerte.

En el RABBIT 2 Surgery también se comprobó un mejor control glucémico en el grupo basal-bolo frente al grupo en esquema móvil: glucemia en ayunas 155 ± 37 vs. 165 ± 40 mg/dL ($p < 0.001$), promedio de glucemia durante la hospitalización 157 ± 32 vs. 176 ± 44 mg/dL ($p < 0.001$) y desenlace compuesto primario menor 8.6% vs. 24.3% ($p = 0.003$). El 12% de los pacientes del esquema basal-bolo y el 19.6% de los pacientes del esquema móvil requirieron estancia en UCI, diferencia que no fue estadísticamente significativa; sin embargo, la duración de la estancia fue menor en el primer grupo: 1.23 ± 0.6 vs. 3.19 ± 2.14 días ($p = 0.003$). El 12% de los pacientes del esquema móvil permaneció con glicemias >240 mg/dL, por lo que debieron ser cambiados a un esquema basal-bolo con adecuado y rápido control. La incidencia de hipoglucemias fue mayor en el grupo basal-bolo (23.1% vs. 4.7% $p < 0.001$), quizás debido a que se usaron dosis totales mayores de insulina y a su condición de paciente quirúrgico en el cual aumenta la disminución de ingesta calórica (ayuno pre quirúrgico o post anestesia, entre otros). No obstante, esto no impactó sobre desenlaces importantes como mortalidad, por lo que de nuevo se corrobora que el esquema de corrección no es el método adecuado para controlar los pacientes en el hospital y que el basal-bolo es más apropiado para el manejo tanto de pacientes quirúrgicos como de estancia en sala general que padecen DM2.

En 2012, un grupo australiano (43) realizó un estudio en el cual iniciaron un protocolo basal-bolo de insulina a 124 pacientes admitidos en un centro de referencia en Australia independiente de si iban o no para intervención quirúrgica; luego, esos datos los cruzaron con 96 pacientes que habían sido manejados con esquema móvil, el cual fue adicionado a la terapia ambulatoria en la mayoría de los pacientes. En ambos brazos se excluyeron los pacientes con DM1, uso crónico de esteroides, embarazo o sin historia conocida de DM2.

Una limitación del presente estudio fue que los pacientes del brazo basal-bolo estaban más enfermos, lo que pudo haber afectado la interpretación de los resultados; a pesar de esto, se demostró que el esquema basal-bolo fue superior al esquema móvil con los siguientes resultados: la desviación estándar de glucemia de 42.85 ± 85.71 mg/dL ($p < 0.001$) en el grupo basal-bolo no tuvo diferencia significativa en el grupo móvil. El 56% de los pacientes en el esquema basal-bolo alcanzó las metas (glucemia entre 70-180 mg/dL), a diferencia del 50.3% de los pacientes con esquema móvil ($p < 0.001$). La dosis de insulina también fue considerablemente mayor en el primer grupo que en el segundo (41-48 U/día vs. 6-10 U/día), pero se debe recordar que la mayoría de los pacientes del esquema móvil conservaban sus tratamientos ambulatorios. La hipoglucemia fue mayor en el grupo basal-bolo (3.3 vs. 1.4%, $p < 0.001$), pero ningún episodio fue grave (<50 mg/dL) y no se presentaron repercusiones importantes. Los autores proponen que, aunque el estudio no fue un estudio aleatorizado (RCT), sí se demuestra la superioridad del esquema basal-bolo en la práctica clínica convencional, sin que este tenga que ser supervisado por un endocrinólogo sino simplemente por personal capacitado.

En el 2009 se llevó a cabo un RCT (44) en 130 pacientes no quirúrgicos con historia de DM2 y con glucemias entre 140 y 400 mg/dL al ingreso

al hospital; los sujetos se aleatorizaron a recibir un esquema basal-bolo con insulina aspart y detemir o un esquema clásico mezclado de 2/3 y 1/3 de insulina NPH y regular. El objetivo principal fue determinar si existía diferencia significativa en la glucemia promedio durante la estancia hospitalaria comparando el uso de insulinas análogas e insulinas humanas. No se encontró diferencia significativa en este apartado y las glucemias promedio fueron de 160 ± 38 mg/dL para los pacientes con insulina detemir/aspart vs. 158 ± 51 mg/dL ($p = NS$) para los pacientes con insulina NPH/regular. El porcentaje de pacientes que alcanzó metas (glucemias <140 mg/dL) fue de 45% para los del grupo insulina detemir/aspart y 48% para los de NPH/regular ($p = NS$). La incidencia de hipoglucemias (glucemia <60 mg/dL) fue mayor en el grupo detemir/aspart que en el grupo NPH/regular, con tasas de 28.4% vs. 23.4%, respectivamente; lo mismo sucedió para el caso de hipoglucemias graves (glucemia <40 mg/dL) con cifras de 4.5% vs. 1.6%, respectivamente ($p = 0.02$).

Una de las limitantes del esquema basal-bolo era la complejidad del mismo y el riesgo inherente de hipoglucemias, en especial en los pacientes hospitalizados con variabilidad en la ingesta calórica. Se planteó la posibilidad de comparar la terapia basal-bolo versus un basal con esquema de corrección (basal-plus) y mirar si existían diferencias en cuanto a control glicémico y en la incidencia de hipoglucemia. El Basal Plus Trial (45) se publicó en 2013 y fue un estudio realizado en 375 pacientes con DM2 con glucemia entre 140 y 400 y en manejo con medicamentos orales o con insulina a una dosis <0.4 u/kg/día, quienes fueron aleatorizados a estas dos estrategias de manejo: un brazo de insulina glargina mas bolos con cada comida de insulina glulisina (basal-bolo, dosis total 0.5 u/kg/día dividida 50% basal y 50% bolo) con correcciones móviles con glulisina antes de cada comida y otro brazo de insulina glargina mas correcciones móviles (basal-plus, dosis 0.25 u/kg/día de insulina basal) y otra rama de esquema móvil. En esta investigación se demostró que el control glicémico en los brazos basal-bolos y basal-plus fue similar y mejor que el esquema móvil; sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de hipoglucemias.

Las insulinas premezcladas hacen parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la diabetes y son especialmente populares en Europa. A principios de 2015 se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto en 72 pacientes con diagnóstico de DM2 >18 años que ingresaban a los servicios quirúrgicos o médicos de dos centros hospitalarios de España (46); la investigación intentó determinar si las premezclas eran seguras en el ámbito hospitalario. Se excluyeron los pacientes con DM1, enfermedad renal crónica terminal, uso de esteroides ambulatorio, crisis hiperglucémicas o hiperglucemia sin diagnóstico de diabetes y los seleccionados fueron aleatorizados para recibir esquema intensivo con insulina glargina y glulisina o esquema premezclado con insulina regular 30% e insulina NPH 70% dos veces al día. El estudio tuvo que ser detenido de manera anticipada debido a un incremento en el número de episodios de hipoglucemia ($>50\%$) en los pacientes tratados con insulinas premezcladas; aunque los dos regímenes mostraron ser eficaces en mantener la glicemia en metas, esta limitación restringió, por ahora, el uso de las premezclas en el ámbito hospitalario.

En Latinoamérica se han realizado pocos estudios para intentar determinar la seguridad y eficacia de la estrategia basal-bolo y el uso de análogos versus insulinas humanas. En 2015, en Asunción, Paraguay, se realizó un estudio (47) abierto, aleatorizado y prospectivo con 134 pacientes no quirúrgicos con glucemias al ingreso entre 140 mg/dL y 400 mg/dL, los cuales fueron seleccionados para recibir un esquema intensivo con insulina glargina y glulisina versus insulina NPH y cristalina. El desenlace primario fue la diferencia entre la glucemia durante el día y los episodios de hipoglucemia.

Esta investigación paraguaya tuvo los mismos criterios de exclusión de los estudios antes descritos y no encontró diferencias entre las glicemias promedio (157 ± 37 vs. 158 ± 44 mg/dL, $p=0.9$), en el porcentaje de glicemias en metas (76% vs. 74%) o en el porcentaje de episodios de hipoglucemia (35% vs. 38%, $p=0.68$) entre los grupos de análogos de insulina y los de insulinas humanas. La única diferencia estuvo en las hipoglucemias graves (<40 mg/dL), las cuales fueron más prevalentes en el grupo de insulinas humanas, aunque esto no fue estadísticamente significativo (7.6% vs. 25% $p=0.08$). Los resultados demostraron que, en lugares con escasos recursos económicos, como son la mayoría de países en Latinoamérica, el uso de insulinas humanas es seguro y efectivo para el manejo del diabético hospitalizado. Es probable que cuando se utilicen este tipo de insulinas se puedan escoger unas metas más laxas de control glicémico para tratar de tener una menor incidencia de hipoglicemia.

Es claro que el control estricto de la glucemia durante la hospitalización es un factor determinante para disminuir desenlaces adversos. Las guías actuales estipulan que el esquema basal-bolo en el paciente con ingesta adecuada y el esquema basal-plus en pacientes quirúrgicos o con ingesta irregular, junto con la monitorización exhaustiva durante el día, son la mejor opción para el manejo del paciente hospitalizado que no requiere UCI. Se han propuesto esquemas de suplementación para cuando hay hiperglicemia en la glucometría realizada antes de dormir.

En febrero de 2015 fue presentado un estudio (48) que intentó demostrar si la corrección con insulina cuando el paciente estaba por fuera de metas antes de dormir en la noche mejoraba el control glucémico. Para esto se seleccionaron 206 pacientes con DM2, >18 años y admitidos por condiciones médicas o quirúrgicas en un hospital universitario de Atlanta, EE. UU. Los criterios de exclusión fueron los mismos de los estudios antes mencionados. Luego de la aleatorización, 100 pacientes fueron incluidos en el régimen basal-bolo con análogos de insulina (glargina y aspart) sin suplementación nocturna, a menos que la glucemia fuera >350 mg/dL; los 106 pacientes restantes fueron incluidos en el protocolo de suplementación nocturna, que estipulaba un esquema basal-bolo igual al de los pacientes del otro grupo, junto con una suplementación de insulina aspart en las noches conforme a la glucometría así: 1 unidad adicional para glucometría entre 141 y 180 mg/dL, 2 unidades adicionales para glucometría entre 181 y 220 mg/dL, 3 unidades adicionales para glucometría entre 221 y 260 mg/dL y así sucesivamente cada 40 mg/dL de glucometría hasta un tope de 7 unidades de insulina aspart adicionales. El desenlace primario era el promedio de las glucometrías en ayunas entre ambos grupos. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos, pues el promedio de glucometrías en ayunas fue de 159 ± 44 para el grupo de suplementación vs. 155 ± 40 mg/dL para el grupo sin suplementación. Los demás análisis incluidos en el estudio tampoco fueron significativos, como el promedio de HbA1c, las glucometrías pre prandiales y a las 3 am o los episodios de hipoglucemia, por lo que hasta el momento no se recomiendan dosis adicionales nocturnas para corrección de hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

Los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa IV (iDPPIV) son reconocidos por su bajo riesgo de provocar hipoglucemias y por su buena tolerabilidad, es por esto que en 2013 Umpierrez *et al.* (49) realizaron un estudio piloto en 90 pacientes con DM2, entre 18 y 80 años, con mínimo 3 meses de duración de la enfermedad, sin historia de crisis hiperglucémicas o cáncer de vejiga ni embarazo actual. Los pacientes podían estar con agentes orales o dosis de insulina <0.4 U/kg/día y fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir sitagliptina sola, sitagliptina + insulina glargina o esquema intensivo de insulina con glargina y lispro.

El objetivo fundamental de Umpierrez *et al.* (49) fue mantener la glucemia en ayunas y preprandial entre 100 mg/dL y 140 mg/dL. A todos los grupos se les asignó el mismo esquema de corrección con insulina lispro y se consideró fallo terapéutico si el promedio diario de glucemia era >240 mg/dL o si habían dos glucometrías seguidas sobre este valor. Ocho pacientes debieron ser retirados del estudio luego del inicio del protocolo debido a que requirieron ingreso a UCI, necesitaron menos de 24 horas de insulina o se les inició terapia con esteroides. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y el promedio de glucemia al ingreso fue de 211.9 ± 63 mg/dL y de la HbA1c fue de $8.2 \pm 2\%$. El porcentaje de glucometrías en metas, después del primer día, fue similar entre todos los grupos con 36% para el brazo de sitagliptina y 43% para los brazos de sitagliptina + glargina y el de esquema intensivo ($p=0.23$). Se evidenció un comportamiento similar en el porcentaje de glucometrías >200 mg/dL, el cual fue de 13% para sitagliptina, 21% para sitagliptina + glargina y 21% para esquema intensivo ($p=0.23$); otro hallazgo interesante fue que no hubo diferencia significativa entre el porcentaje de fallos terapéuticos, el cual fue de 8%, 11% y 10%, respectivamente ($p>0.99$).

En este mismo estudio, la dosis de insulina diaria fue mucho mayor en el brazo de esquema intensivo si se compara con el grupo de sitagliptina + glargina y sitagliptina sola, la cual fue de 39.8 ± 22 vs. 28.2 ± 12 vs. 11.5 ± 7 U/día, respectivamente ($p<0.001$). La mayor parte de los pacientes requirió el uso del esquema de corrección así: 100% de los pacientes del grupo de sitagliptina sola vs. 93% del grupo de sitagliptina + glargina vs. 96% de los pacientes en esquema intensivo ($p=0.65$). La frecuencia de hipoglucemias, definida como glucometría <70 mg/dL, fue reportada en 1 paciente con sitagliptina sola vs. 2 pacientes en el grupo sitagliptina + glargina vs. 2 pacientes en el grupo de esquema intensivo ($p=0.86$); ningún paciente tuvo episodios de hipoglicemia grave (<40 mg/dL).

Umpierrez *et al.* (49) concluyeron que aunque es un estudio piloto y se requieren investigaciones con un mayor número de pacientes, no hubo diferencias significativas entre los grupos, a excepción de menos necesidad de inyecciones de insulina; esto fue menor en el grupo de sitagliptina sola y sitagliptina + glargina, por lo que estos dos últimos regímenes son efectivos para el manejo de pacientes con DM2 admitidos en el hospital, que no requieran manejo en UCI y que estén en una dosis de insulina <0.4 U/kg/día.

En diciembre de 2016, Pasquel *et al.* (50) publicaron el estudio Sita-Hospital con un número mayor de pacientes. Este fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, abierto y de no inferioridad, el cual buscaba comparar la eficacia y seguridad del manejo con insulina basal más un inhibidor de DPP4 (Sitagliptina) frente a un régimen basal-bolo en el manejo de los diabéticos tipo 2 hospitalizados en los servicios de medicina general y cirugía. El estudio fue realizado entre 2013 y 2015 en cinco hospitales estadounidenses y los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 18 y 80 años con DM2 conocida que estuvieran tratados de forma ambulatoria con cualquier combinación de hipoglucemiantes orales o con insulina a una dosis <0.6 U/kg/día y que presentaran glucometría al azar entre 140 y 400 mg/dL al ingreso. Se excluyeron a los pacientes con DM1, glucemia >400 mg/dL, diagnóstico de cetoacidosis actual o previo, hiperglucemia en paciente no diabético, tratamiento reciente con inhibidores de iDPPIV o agonistas del GLP-1, sin vía oral por más de 48 horas, admitidos en UCI, con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca, historia de pancreatitis o colecistopatías, terapia reciente con corticosteroides (>5 mg/día de prednisona), falla renal con tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min y embarazo.

El estudio de Pasquel *et al.* (50) incluyó un total de 277 personas, las cuales fueron aleatorizadas en dos grupos que no arrojaron

diferencias estadísticamente significativas: insulina basal más sitagliptina e insulina basal-bolos. En el primer grupo se incluyeron 138 personas que recibieron 100mg de sitagliptina en cualquier momento del día si la TFG era >50 mL/min y 50 mg si la TFG era de 30-50 mL/min y una dosis de insulina glargina al día dependiendo del nivel de glucosa en sangre (0.15-0.25 U/kg/día). En el segundo grupo se incluyeron 139 pacientes que recibieron un esquema basal-bolo con glargina más lispro o aspart preprandiales. El objetivo de la terapia fue mantener glucometrías en ayunas y preprandiales de 100-140 mg/dL.

Los resultados principales mostraron que el promedio diario de glucosa en sangre en el grupo que recibió sitagliptina más insulina basal (170 mg/dL) no fue inferior al grupo que recibió el esquema basal-bolo (169 mg/dL, $p=0.79$). Tampoco hubo diferencias entre complicaciones como hipoglucemia (9% y 12%, respectivamente, $p=0.45$) y lesión renal aguda (5% y 4%, respectivamente, $p=0.79$), pero sí se registraron notables diferencias entre el número de inyecciones y las unidades de insulinas aplicadas (24U y 43U, respectivamente, $p=0.0001$), siendo menor en el grupo de sitagliptina más insulina basal.

El estudio concluye que en los pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados el manejo con sitagliptina más insulina basal parece ser igual de efectivo que el esquema basal-bolos para el control glucémico; esto se debe a que utiliza menos dosis de insulina y menos número de inyecciones, y además no hay aumento en el número de complicaciones, lo que hace esta terapia una alternativa eficaz y segura que confirma los hallazgos del estudio piloto.

Situaciones especiales

Esteroides

En pacientes cuya diabetes haya sido desencadenada debido al uso crónico de altas dosis de esteroides, la dosis calculada de insulina total debe ser mayor debido al mecanismo intrínseco de resistencia que se desarrolla con el uso de glucocorticoides. La dosis total de insulina se calculará entre 0.3-0.6 U/kg y se aplicará en un esquema intensivo (basal-bolo). Si no es posible controlar la hiperglucemia con este esquema se deberá recurrir al uso de perfusión continua de insulina, además, se debe tener en cuenta que al suspender la terapia con glucocorticoides es muy probable que se tenga que disminuir la dosis de insulina, por lo que se debe estar atento a la sintomatología del paciente.

En pacientes que reciban prednisona (glucocorticoide de vida media intermedia 18-36 horas) una vez al día, el pico de hiperglucemia por lo general se presenta a las 8 horas, por ende, el uso de insulina NPH es suficiente para cubrir este pico. Si se usa dexametasona (glucocorticoide de vida media prolongada 36-54 horas) también se recomienda el esquema basal-bolo o infusión continua, ya que se ha demostrado un mejor control glucémico (51)

Enfermedad renal crónica

Vale la pena recordar que la insulina es, en su mayoría, metabolizada por los riñones, por lo cual se debe estar muy atento a la glicemia de los pacientes con enfermedad renal, en especial en estadio III o más avanzado. En estos pacientes la dosis de insulina debe ser calculada siguiendo los lineamientos de la Tabla 1 y la monitorización debe ser estricta y minuciosa siguiendo los lineamientos antes descritos.

Tabla 1. Dosis de insulina sugerida según sensibilidad estimada.

Glucometría (mg/dL)	Sensible a la insulina	Sensibilidad usual	Resistente a la insulina
141-180	2	4	6
181-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
>400	14	16	18

Fuente: Elaboración con base en (7,41,42).

Consideraciones sobre la hipoglucemia

La hipoglucemia es una complicación con un amplio espectro de manifestaciones, pues puede ser asintomática o pasar por síntomas autonómicos como palidez, visión borrosa, sudoración, mareo, astenia, adinamia, taquicardia y nerviosismo; también puede llegar a manifestarse con pérdida de la consciencia e incluso muerte si no es identificada a tiempo.

En el contexto del paciente diabético y de la hiperglucemia hospitalaria, se define como hipoglucemia las concentraciones de glucosa <70 mg/dL debido a que se ha observado que en este límite comienza la liberación de hormonas contraregulatoras. Asimismo, se define como hipoglucemia grave glucosa <40 mg/dL o a la necesidad de que un tercero intervenga para su corrección, sea por pérdida de la consciencia, convulsiones o imposibilidad motora (parálisis, incoordinación, desorientación). Los principales factores de riesgo para desarrollar hipoglucemia son edad avanzada, enfermedad renal crónica, malignidad, desnutrición, medicamentos y diabetes con pobre control ambulatorio.

Hay que tener en cuenta el escenario de la hipoglucemia, pues no todos los episodios requieren manejo parenteral, es por esto que las guías recomiendan el siguiente abordaje:

Si el paciente esta alerta y puede comer, se debe administrar 15-30g de carbohidratos de acción rápida: 1 tubo gel de 30g de glucosa, 4 tabletas de 4g de glucosa o 1 jugo pequeño en envase tetra pack.

Para un paciente que esta alerta pero no puede comer por situaciones especiales, se debe administrar un bolo de 20cm³ de dextrosa en agua destilada (DAD) 50% y comenzar una perfusión de DAD 5% a 100 cm³/h.

Para un paciente que se encuentre con estado de consciencia alterado asociado, se debe administrar 25cm³ de DAD 50% y comenzar una perfusión con DAD 5% a 100 cm³/h.

Si el paciente tiene estado de consciencia alterado y no se cuenta con acceso venoso, se debe administrar 1mg de glucagón IM y repetir en máximo 1 ocasión.

Se deben realizar glucometrías cada 15-20 minutos hasta que la glicemia se encuentre >80 mg/dL; en caso de que esto no suceda, repetir la medida inicial.

Se debe buscar de forma exhaustiva la causa de hipoglucemia, entre las que se encuentran pobre ingesta o ayuno, medicamentos, enfermedades intercurrentes, error en la dosis y pobre monitorización.

Protocolo de manejo para el paciente diabético que requerirá ingreso hospitalario por alguna patología aguda

Los pacientes diabéticos que requieran hospitalización deben ser valorados por un equipo multidisciplinario, en el cual es necesario incluir un especialista en nutrición (52) pues estos pacientes deberían tener una dieta en la que la cantidad de carbohidratos y calorías sean fijos, lo cual facilita el manejo farmacológico (53).

Al ingreso de todo paciente diabético se deben suspender todos los medicamentos antidiabéticos orales o inyectados, excepto la insulina, debido a que no existe evidencia suficiente que evalúe su seguridad en el ámbito hospitalario. La única evidencia disponible con terapias orales distintas es con sitagliptina, mientras que el uso de análogos de GLP-1 es un área de investigación activa en el momento (54).

Si el paciente venía siendo manejado con insulina de manera ambulatoria, se debe reevaluar la dosis ya que los requerimientos, las comorbilidades y la dieta pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia y de hiperglucemia.

Para iniciar un esquema intensivo (basal-bolo) (55) de insulina se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Calcular la dosis total de insulina: 0.3 U/kg en pacientes >70 años o con tasa de filtración glomerular conocida <60 mL/min/m². sin importar la edad, 0.4 U/kg en pacientes con glucemia al ingreso de 140-200 mg/dL que no cumpla los criterios antes descritos y 0.5 U/kg en pacientes con glucemia al ingreso de 201-400 mg/dL que no cumplan los criterios antes descritos.
- Distribuir la dosis calculada en 50% de insulina basal (glargina 1 vez al día, detemir 2 veces al día o NPH 2 veces al día) y 50% de insulina preprandial, esta última dividida en tres partes iguales para cada una de las comidas principales (aspart, glulisina, lispro o regular). En los pacientes con una ingesta irregular o que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos es adecuado el esquema basal-plus (0.2 U/kg de insulina basal más el esquema de corrección).
- No usar dosis de insulina modificadas de manera arbitraria. Se recomienda que las modificaciones se hagan cada 48 horas teniendo en cuenta las glucometrías.
- Establecer un esquema de corrección de insulina, el cual será adicionado a la dosis de insulina preprandial antes calculada, dependiendo de las glucometrías preprandiales. Si una dosis de insulina debe ser corregida más de 2 veces, esta se debe recalcular dependiendo del promedio de insulina con la cual se corrija.
- Seguir el siguiente esquema de insulina de corrección y tener en cuenta la sensibilidad a la insulina (Tabla 1)
 - Sensibilidad a la insulina: pacientes >70 años, tasa de filtración glomerular calculada <60 mg/mL/min o ausencia de vía oral.
 - Sensibilidad usual: pacientes con vía oral que no requieran ambulatoriamente más de 80 U/kg de dosis total de insulina y que no cumplan con los criterios de sensible a la insulina.
 - Resistente a la insulina: pacientes con vía oral, que requieran más de 80 U/kg de dosis total de insulina de manera ambulatoria, que estén recibiendo esteroides y que no cumplan los criterios anteriores.
- Escalar en el esquema, es decir, pasar de *sensible* a *usual* o de *usual* a *resistente* y considerar ajustar la insulina basal o bolo según sea necesario si la glucometría en ayunas o preprandial se encuentra por fuera de metas de forma persistente (>140 mg/dL) a pesar de estar usando el esquema de corrección.

g. Contrario a lo anterior, moverse en el esquema, es decir, pasar de *resistente* a *usual* o de *usual* a *sensible* y ajustar la insulina basal o bolo según sea necesario si la glucometría en ayunas o preprandial se encuentran de manera persistente en hipoglucemia debido al esquema de corrección (<70 mg/dL). Cuando la glicemia en ayunas sea <100 mg/dL se debe considerar disminuir la insulina basal tratando de disminuir la incidencia de hipoglucemia.

h. Tomar una glucometría cada 4 horas y corregir la hiperglucemia usando la columna "*sensible a la insulina*", dependiendo del valor, con insulina de acción rápida en caso de que el paciente se encuentre sin vía oral. Si se utiliza insulina regular, las glucometrías deben ser evaluadas cada 6 horas. La dosis de insulina basal debe ser calculada como se describió en el punto a.

En caso que el paciente requiera nutrición enteral o parenteral, la dosis debe ser ajustada dependiendo del tipo de nutrición así:

- Si el paciente se encuentra con nutrición enteral o parenteral continua, la dosis se calcula como se indicó en el punto a y la insulina preprandial se aplica cada 4 horas si es de acción rápida o cada 6 horas si es regular.
- Si el paciente se encuentra con nutrición enteral o parenteral por bolos, la dosis se calcula como se indicó en el punto a y la insulina preprandial se aplica antes de cada bolo de nutrición.
- Si el paciente se encuentra recibiendo nutrición enteral o parenteral cíclica, la dosis se calcula como se indicó en el punto a y se administra la dosis de insulina basal junto a una dosis de insulina preprandial al inicio de la nutrición, luego se administra cada 4 horas la dosis preprandial si se usan insulinas de acción corta o cada 6 horas si se usa insulina regular.
- La dosis de corrección se calcula dependiendo de las condiciones del paciente, es decir, si cumple criterios de resistencia o si está siendo tratado con esteroides, independiente del tipo de nutrición que esté recibiendo.

Los pacientes que serán llevados a procedimientos quirúrgicos deben tener un estricto control metabólico, ya que esto ha demostrado disminuir las complicaciones peri y post operatorias, además de la estancia hospitalaria. Si el paciente se encuentra sin vía oral debe ser manejado como se explicó en el punto h.

En la transición del hospital al ambiente ambulatorio, se recomienda ajustar el manejo acorde al estudio de Umpierrez *et al.* (22) (Tabla 2)

Tabla 2. Modificación del tratamiento ambulatorio al alta.

HbA1c<7%	HbA1c=7-9%	HbA1c>9%
Reiniciar el régimen ambulatorio del paciente	Reiniciar agentes por tratamiento oral ambulatorio del paciente y formular 50% de la dosis de glargina al alta	Formular con la misma dosis de insulina basal-bolo del alta Alternativa: reiniciar tratamiento oral ambulatorio y formular 80% de la dosis de glargina al alta

Fuente: Elaboración con base en Umpierrez *et al.* (49).

Se recomienda educar o reeducar en el manejo de la diabetes antes del alta a los pacientes y sus acompañantes. También es importante suministrarles instrucciones detalladas, tanto verbales como por escrito, y solucionarles las dudas que hayan surgido durante la hospitalización.

Conclusión

El manejo hospitalario de los pacientes con DM2 puede llegar a ser muy difícil y complejo si no se tienen unas pautas claras para el inicio de la insulina y su titulación. Diversos estudios han reportado lo importante del manejo juicioso junto con la mejoría en desenlaces clínicamente relevantes. Otros protocolos vienen mostrando la eficacia y seguridad de terapias no insulínicas en el paciente hospitalizado, pero para que esta práctica se haga universal se requiere más evidencia ya que dicha tendencia podría encarecer la atención sin aportar mayor beneficio.

Conflictos de interés

Los autores ARG, JG y AP han recibido compensaciones económicas como conferencistas, por comité de consejo o por participación en eventos de la industria farmacéutica, incluyendo Sanofi, Novo Nordisk, Novartis, Astra Zeneca.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- National Diabetes Statistics Report, 2014. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [cited 2018 Apr 24]. Available from: <https://goo.gl/gGF1qe>.
- Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2568-9. <http://doi.org/cqgt52>.
- IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2017 [cited 2018 Apr 24]. Available from: <https://goo.gl/LnPMzw>.
- Bruno G, Landi A. Epidemiology and costs of diabetes. *Transplant Proc*. 2011;43(1):327-9. <http://doi.org/cgzc7k>.
- McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):175-201. <http://doi.org/cnr8>.
- Cook CB, Tsui C, Ziemer DC, Naylor DB, Miller WJ, Hentz JG. Common reasons for hospitalization in urban diabetes patients. *Ethn Dis*. 2006;16(2):391-7.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38. <http://doi.org/fzh7kg>.
- Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: A practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(5 Suppl 1):S34-43. <http://doi.org/cnr9>.
- Duggan EW, Klopman MA, Berry AJ, Umpierrez G. The Emory University Perioperative Algorithm for the Management of Hyperglycemia and Diabetes in Non-cardiac Surgery Patients. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):34. <http://doi.org/f8drk>.
- Falciglia M. Causes and consequences of hyperglycemia in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):498-503. <http://doi.org/bghmgt>.
- Smith WD, Winterstein AG, Johns T, Rosenberg E, Sauer BC. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(7):714-9.
- Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Arch Med Res*. 2010;41(4):302-8. <http://doi.org/cz84ms>.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80. <http://doi.org/twn>.
- Sauadek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA*. 2006;295(14):1688-97. <http://doi.org/cqkxc4>.
- Inzucchi SE. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(6):542-50. <http://doi.org/8nj>.
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1064-8. <http://doi.org/cgf7f3>.
- Silverman RA, Thakker U, Ellman T, Wong I, Smith K, Ito K, et al. Hemoglobin A1c as a screen for previously undiagnosed prediabetes and diabetes in an acute-care setting. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1908-12. <http://doi.org/ct78k7>.
- McAllister DA, Hughes KA, Lone N, Mills NL, Sattar N, McKnight J, et al. Stress hyperglycaemia in hospitalised patients and their 3-year risk of diabetes: a Scottish retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(8):e1001708. <http://doi.org/f6f552>.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-807. <http://doi.org/dh82qq>.
- Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care Med*. 2013;41(6):e93-4. <http://doi.org/cnsb>.
- Wernly B, Lichtenauer M, Hoppe UC, Jung C. Hyperglycemia in septic patients: an essential stress survival response in all, a robust marker for risk stratification in some, to be messed with in none. *J Thorac Dis*. 2016;8(7):E621-4. <http://doi.org/cnsc>.
- Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, et al. Hospital Discharge Algorithm Based on Admission HbA1c for the Management of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2934-9. <http://doi.org/f6k2c9>.
- Douketis J. Review: stress hyperglycemia after ischemic stroke indicates a greater risk for death in patients without diabetes. *ACP J Club*. 2002;136(3):114. <http://doi.org/cnsd>.
- Tracey F, Stout RW. Hyperglycemia in the acute phase of stroke and stress response. *Stroke*. 1994;25(2):524-5. <http://doi.org/fp6d63>.
- van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke*. 1993;24(8):1129-32. <http://doi.org/bm45cj>.
- Wilson V. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis. *Emerg Nurse*. 2012;20(7):14-8. <http://doi.org/cnsf>.
- Chiaasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003;168(7):859-66.
- Yu T, Robotham JL, Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(8):2653-8. <http://doi.org/ferx49>.
- Ido Y, Carling D, Ruderman N. Hyperglycemia-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: inhibition by the AMP-activated protein kinase activation. *Diabetes*. 2002;51(1):159-67. <http://doi.org/b2tcm>.
- Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol*. 2008;45:1-16. <http://doi.org/fwgqwp>.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25. <http://doi.org/d3kmkj>.

32. **Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V.** Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S119-24. <http://doi.org/cdpz33>.
33. **Arnold LM, Mahesri M, McDonnell ME, Alexanian SM.** Glycemic outcomes 3 years after implementation of a perioperative glycemic control algorithm in an academic institution. *Endocr Pract*. 2017;23(2):123-31. <http://doi.org/f9z2zk>.
34. **Bailey T, Gulino A, Higgins MJ, Leach J, Kamath A, Simpson PC.** Accuracy of a first-generation intravenous blood glucose monitoring system in subjects with diabetes mellitus: a multicenter study. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(6):1484-91. <http://doi.org/cnsg>.
35. **Karon BS, Koch CD, Wockenfus AM, Brown JK.** Accuracy of whole blood glucose measurement when venous catheter blood samples are used on glucose meters. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):819-25. <http://doi.org/bxjfn>.
36. **Rao LV, Jakubiak F, Sidwell JS, Winkelman JW, Snyder ML.** Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clin Chim Acta*. 2005;356(1-2):178-83. <http://doi.org/c2qf9j>.
37. **Rubin RR.** Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 5A):27S-34S. <http://doi.org/d87kwz>.
38. **Jones GC, Khan J, Sainsbury CA.** Is all hypoglycaemia treated as equal? An observational study of how the type of diabetes and treatment prescribed prior to admission influences quality of treatment of inpatient hypoglycaemia. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):247-50. <http://doi.org/f9xjmc>.
39. **Ahmann A.** Reduction of hospital costs and length of stay by good control of blood glucose levels. *Endocr Pract*. 2004;10(Suppl 2):53-6. <http://doi.org/cnsh>.
40. **Kagansky N, Levy S, Rimón E, Cojocarú L, Fridman A, Ozer Z, et al.** Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1825-9. <http://doi.org/bk9zcr>.
41. **Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al.** Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181-6. <http://doi.org/b52c7t>.
42. **Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al.** Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256-61. <http://doi.org/fds26w>.
43. **Roberts GW, Aguilar-Loza N, Esterman A, Burt MG, Stranks SN.** Basal-bolus insulin versus sliding-scale insulin for inpatient glycaemic control: a clinical practice comparison. *Med J Aust*. 2012;196(4):266-9. <http://doi.org/cnsj>.
44. **Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al.** Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):564-9. <http://doi.org/czw2qn>.
45. **Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al.** Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2169-74. <http://doi.org/cnsg>.
46. **Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, et al.** Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211-6. <http://doi.org/cnsg>.
47. **Bueno E, Benítez A, Ruffinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al.** Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in latin america. *Endocr Pract*. 2015;21(7):807-13. <http://doi.org/f8rg3w>.
48. **Vellanki P, Bean R, Oyedokun FA, Pasquel FJ1, Smiley D1, Farrokhi F, et al.** Randomized controlled trial of insulin supplementation for correction of bedtime hyperglycemia in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(4):568-74. <http://doi.org/cnsg>.
49. **Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al.** Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3430-5. <http://doi.org/cnsm>.
50. **Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al.** Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):125-33. <http://doi.org/f9tsk7>.
51. **Álvarez-Rodríguez E, Agud-Fernández M, Caurel-Sastre Z, Gállego-Mínguez I, Carballo Cardona C, Juan Arribas A, et al.** Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2016;28(6):400-17.
52. **Simmons D, Hartnell S, Watts J, Ward C, Davenport K, Gunn E, et al.** Effectiveness of a multidisciplinary team approach to the prevention of readmission for acute glycaemic events. *Diabet Med*. 2015;32(10):1361-7. <http://doi.org/f7t4m5>.
53. **Dungan KM, Sagrilla C, Abdel-Rasoul M, Osei K.** Prandial insulin dosing using the carbohydrate counting technique in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3476-82. <http://doi.org/cnsm>.
54. **Schwartz S, DeFronzo RA.** Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes?: The time has come for GLP-1 receptor agonists! *Diabetes Care*. 2013;36(7):2107-11. <http://doi.org/f43xjw>.
55. **Christensen MB, Gottfredsen A, Nørgaard K.** Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(5). <http://doi.org/f9q39p>.

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.59978>

Infección del tracto urinario en niños, una de las enfermedades infecciosas más prevalentes

Urinary tract infection in children, one of the most prevalent infectious diseases

Recibido: 08/09/2016. Aceptado: 07/11/2016.

María Virginia Pinzón-Fernández¹ • Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón² • Jhan Sebastián Saavedra-Torres^{2,3}¹ Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Medicina Interna - Popayán - Colombia.² Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - Popayán - Cauca.³ Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Pediatría - Grupo de Investigación en Salud (GIS) - Popayán - Colombia.Correspondencia: Luisa Fernanda Zúñiga Cerón. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Carrera 6 N° 13N-50, sector de La Estancia. Teléfono: +57 2 8209800, ext.: 2717. Popayán. Colombia. Correo electrónico: lfzuniga@unicauca.edu.co.

| Resumen |

La infección del tracto urinario (ITU) es una patología frecuente en la infancia y una de las causas más comunes de consulta en el servicio de urgencias pediátricas. Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas en los lactantes y niños pequeños; sin embargo, en los niños mayores la sintomatología es más específica, con la aparición de fiebre, dolor en flanco, puño percusión renal positiva y signos de irritación vesical como disuria, polaquiuria, tenesmo e incontinencia. El diagnóstico definitivo confirmatorio se realiza mediante cultivo de orina. El conocimiento sobre los factores de riesgo, junto con ciertas consideraciones de valoración clínica y epidemiología, son esenciales para encaminar las estrategias preventivas de las infecciones urinarias.

Palabras clave: Enfermedades urológicas; Sistema urinario; *Escherichia coli* (DeCS).

| Abstract |

Urinary tract infection (UTI) is a frequent pathology during childhood and one of the most common causes of consultation in the pediatric emergency service. Clinical manifestations may be nonspecific in infants and young children; however, in older children, the symptoms are more specific, including fever, flank pain, positive CVA tenderness and signs of bladder infection such as dysuria, frequent urination, vesical tenesmus and incontinence. The definitive confirmatory diagnosis is made by urine culture. Knowledge about risk factors, together with certain considerations of clinical assessment and epidemiology, are essential to guide the preventive strategies of urinary tract infections.

Keywords: Urologic Diseases; Urinary Tract Infection; *Escherichia coli* (MeSH).

Pinzón-Fernández MV, Zúñiga-Cerón LF, Saavedra-Torres JS. Infección del tracto urinario en niños, una de las enfermedades infecciosas más prevalentes. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):393-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.59978>.

Pinzón-Fernández MV, Zúñiga-Cerón LF, Saavedra-Torres JS. [Urinary tract infection in children, one of the most prevalent infectious diseases]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):393-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.59978>.

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es la invasión microbiana de tejidos que conforman las estructuras urinarias, la cual se presenta a cualquier nivel (1-3). Existe ITU cuando en orina, uretra, riñón o próstata se aíslan microorganismos patógenos; la sintomatología depende del sitio y localización de la infección (4). Se debe realizar ecografía renal y de vías urinarias en todos los niños con primer episodio de ITU debido a que se pueden encontrar hasta 12% de anomalías morfológicas.

Como parte de la etiología de esta entidad, se destaca que la mayoría de los patógenos urinarios forman parte de la microbiota intestinal normal y cuentan con factores de virulencia que le permiten colonizar el periné en la mujer y el prepucio en el hombre, para luego ascender a la vejiga y al riñón. En el periodo neonatal o en circunstancias concretas puede producirse infección por vía

hematogénica y en otras ocasiones puede haber infección por vía linfática. Las enterobacterias son consideradas la principal causa de ITU, siendo la *Escherichia coli* la responsable del 70-90% de todos los casos adquiridos en la comunidad. En el 15% de mujeres adolescentes se encuentran el *Staphylococcus coagulasa-negativa* y el *Staphylococcus saprophyticus* como causantes de ITU (5,6).

La sintomatología puede ser inespecífica en lactantes y niños pequeños; en los niños mayores esta es más específica, con la aparición de fiebre, dolor en flanco, puño percusión renal positiva y signos de irritación vesical como disuria, polaquiuria, tenesmo e incontinencia. El diagnóstico definitivo confirmatorio de ITU se realiza mediante un urocultivo (7,8).

La Sociedad Europea de Urología Pediátrica define la ITU como un grupo heterogéneo de condiciones con etiologías diferentes que tienen por denominador común la presencia de microorganismos en el tracto urinario, cuando este es habitualmente estéril. Esta institución asocia

las ITU con sintomatología clínica variable, aunque sostiene que en algunos casos puede existir presencia de bacteriuria asintomática (BA); por tal motivo, el urocultivo es más sensible que el uroanálisis (9).

Epidemiología

Diversos estudios han descrito mayor prevalencia de ITU en asiáticos, seguida de niños y niñas de raza blanca e hispanos y, por último, en afroamericanos (10).

En la primera vista prenatal se puede detectar la gran mayoría de BA, pues son más prevalentes entre la semana 9 y la 17. Solo el 1% de las BA se adquieren en el embarazo tardío. En ausencia de sintomatología, la presencia de bacterias en la orina >100 000 UFC/mL es un valor mandatorio para el diagnóstico mediante el urocultivo (11-13).

Durante el primer año de la vida, la BA es de 1-3%, siendo más frecuente en varones, al igual que ocurre en las infecciones de orina sintomáticas; esto se da debido a la presencia de anomalías del tracto urinario y a la susceptibilidad por disminución de los mecanismos de defensa. En edades posteriores hay un claro predominio de BA en niñas, incrementándose la prevalencia desde 1.4% en preescolares hasta 2.7% en escolares, sin diferencia significativa en la edad adulta (14). Es necesario tener en cuenta los diversos factores de riesgo como malnutrición, trasplante renal, intervenciones urológicas e ITU en el tercer trimestre de gestación (15).

El 8-10% de las niñas y el 2-3% de los niños tendrán una ITU sintomática antes de los 7 años de edad, siendo más frecuente en varones durante los primeros 3 meses de vida y produciéndose un incremento progresivo en niñas a partir del año. Del mismo modo, se presenta alta probabilidad de recurrencia (>30%) por reinfecciones con gérmenes distintos al de la primera manifestación, en especial durante el primer año tras el episodio inicial (10,16).

Entre los niños >2 años, la mayoría de los síntomas son referidos al sistema urinario y al abdomen, por lo que es más fácil realizar el diagnóstico de sospecha. Cuando estos síntomas están presentes, acompañados o no de fiebre, se recomienda la realización de un examen general de orina (EGO) (10).

En el EGO, la recolección de una muestra de orina óptima es precisa para efectuar un diagnóstico adecuado. Existen tres formas de recolección: micción espontánea, punción suprapúbica (población pediátrica) y cateterización en el momento en que no haya adecuado control de esfínteres. Además, los resultados se deben correlacionar con la detección de un recuento de más de 10^5 UFC/mL de orina, que en el 80% de los casos corresponde a una bacteriuria significativa. La presencia de cilindros leucocitarios en el sedimento de orina de un paciente con sospecha de ITU debe sugerir afectación del parénquima renal, pero su ausencia no descarta el compromiso. El examen directo o mediante tinción de Gram de una muestra de orina sin centrifugar permite conocer la presencia bacteriuria significativa y si el germen es gramnegativo o grampositivo. Un segundo cultivo positivo para el mismo germen eleva a 95% la probabilidad de bacteriuria significativa. Si la muestra de orina se obtiene por punción suprapúbica, cualquier recuento es indicativo de infección. En pacientes sondados se debe considerar como positivo los recuentos superiores a 10^3 UFC/mL de orina obtenida por punción del catéter (17).

Con el análisis microscópico de la orina también es posible la identificación de cristales, eritrocitos, cilindros y otros componentes celulares. Las tiras reactivas comerciales permiten detectar la presencia de hematies, glucosa, cuerpos cetónicos, proteínas y pH. La detección de células epiteliales escamosas en la orina indica que la muestra es inadecuada para su procesamiento en el diagnóstico etiológico de una ITU (18) (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción del examen general de orina y urocultivo para diagnosticar infección de vías urinarias y descartar diferentes entidades diagnósticas.

Examen general de orina (EGO)		
Físico		
Variable	Normal	Patológico
Aspecto	Orina límpida y transparente	<ul style="list-style-type: none"> Turbidez: células, cristales, cilindros, detritus, proteínas, grasas y moco en las muestras de orina Espumosas: proteínas Lechosas: colesterol
Color	Ámbar-amarillo (urocromo)	<ul style="list-style-type: none"> Amarillo oscuro: deshidratación Amarillo claro: sobrehidratación Rojo: hematuria no glomerular, hemoglobinuria, mioglobinuria, uso rifampicina e infecciones por <i>Serratia marcescens</i> Café oscuro: melanuria, hemorragia antigua y hematuria glomerular Amarillo verdoso: síndrome icterico y hepatitis Verde azulado: infección por <i>Pseudomona aeruginosa</i> Blanco lechoso: síndrome nefrótico Vino tinto: porfiria
Olor	Débilmente aromatizado, presencia de ácidos orgánicos volátiles y amoniacal por descomposición de la urea	<ul style="list-style-type: none"> Fruta dulce: diabetes mellitus Azúcar quemada: leucinosis Ratón: fenilcetonuria Pescado: hipermetionemia Sudor de pies: aciduria por ácido butírico
Químico		
Variable	Normal	Patológico
pH	4.5 a 8 (varía)	<ul style="list-style-type: none"> <6 (ácido): dietas hiperproteicas, ceto-acidosis diabética, infecciones por <i>E. Coli</i>, fiebre, acidosis respiratoria, administración de fármacos como anfotericina B, espironolactona y Aines >6.5 (alcalino): dietas vegetarianas, ingesta de diuréticos, alcalosis respiratoria, vómito, acidosis tubular renal distal o tipo I y casos donde la urea se convierta en amoníaco (<i>Proteus spp</i>)
Densidad urinaria	Recién nacidos y lactantes (1.005-1.010 g/L) Niños mayores (1.010-1.025 g/L)	<ul style="list-style-type: none"> <1.001: pielonefritis aguda, falla renal aguda, nefritis túbulo-intersticial, hiperaldosteronismo, uso de diuréticos, insuficiencia supra-renal, diabetes insípida neurogénica y en la sobrehidratación >1.020: estados febriles, deshidratación, hipovolemia, sobrecarga de solutos, administración de manitol, proteinuria, empleo de medios de contrastes, enfermedades hepáticas y diabetes mellitus
Nitritos	Negativo (retención de 4 horas)	<ul style="list-style-type: none"> Método indirecto para determinar la presencia de bacterias en la orina. Las enterobacterias como la <i>E. Coli</i> (reduce nitratos a nitritos)
Esterasa leucocitaria	Negativo	<ul style="list-style-type: none"> Esterasa y nitritos positivos son fundamentales en el diagnóstico inicial de infección urinaria febril en los niños mientras se obtiene el urocultivo
Proteínas	<10 mg/dl 30-99 mg/dl → + 100-299 mg/dl → ++ 300-999 mg/dl → +++ → +++	<ul style="list-style-type: none"> Proteinuria transitoria: deshidratación, fiebre, exposición prolongada al frío y realización de ejercicios (trazas: 10-29 mg/dl) Los falsos positivos de proteinuria se presentan en orinas concentradas, contaminadas y alcalinas y por administración de medios de contraste

Continúa en la siguiente página.

Examen general de orina (EGO)		
Químico		
Glucosa	Negativo Aparece cuando el valor de la glicemia supera el umbral renal tubular de reabsorción de glucosa (160-180 mg/dl) o cuando hay daño en el túbulo proximal renal	<ul style="list-style-type: none"> Glucosuria: hiperglicémicos, síndrome de Cushing, acromegalia, hipertiroidismo, feocromocitoma, enfermedades hepáticas y pancreáticas. En niños uso de captopril
Cetonas	Negativo Leve: 20 mg/dl Moderada: 30-40 mg/dl Severa: >80 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Cetonuria: alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos y de los carbohidratos Uso para control de diabetes
Urobilinógeno	<1 mg/dl Bilirrubina directa	<ul style="list-style-type: none"> Presente: patologías hepatocelulares (hepatitis) y a entidades con hiperbilirrubinemia indirecta (anemias hemolíticas); también puede indicar daño temprano del parénquima hepático Ausente: ictericia obstructiva, hepatopatías graves y uso prolongado de antibióticos orales como sulfonamidas
Bilirrubinas	Negativo Bilirrubina indirecta	<ul style="list-style-type: none"> Presencia: obstrucción intra o extra hepatoiliar (ictericia obstructiva), enfermedad hepatocelular, síndrome de Rotor, enfermedad Dubin-Johnson y cáncer del páncreas o de los conductos biliares
Sangre	No discrimina entre hematuria, hemoglobinuria y mioglobinuria. En ausencia de hematíes, hemoglobinuria o mioglobinuria.	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinuria: anemias hemolíticas, déficit glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinuria paroxística nocturna, paludismo, infecciones e infartos renales Mioglobinuria: traumas, convulsiones, miopatías o quemaduras eléctricas
Microscopio		
Variable	Normal	Patológico
Glóbulos rojos	3-5GR por Campo	<ul style="list-style-type: none"> >5GR por campo: hematuria glomerular (80% hematíes dismórficos, proteinuria, cilindros hemáticos) y no glomerular (20% hematíes dismórficos, proteinuria poco frecuente, presencia de coágulos)
Glóbulos blancos	0-4por Campo Principalmente Neutrófilos Localización: Leucocituria con cilindros leucocitarios: inflamación del tracto urinario superior (pielonefritis). Leucocituria con células epiteliales escamosas: tracto urinario inferior (uretritis).	<ul style="list-style-type: none"> Leucocitaria: >5GB por campo, procesos inflamatorios infecciosos como pielonefritis y no infecciosos como las quemaduras o instrumentación de la vía urinaria Piuria: >10GB por campo Leucocitaria con bacteriuria: infección urinaria en niños Leucocituria sin bacteriuria: infecciones (virus, TBC, anaerobios, Chlamydia T, Neisseria G, Ureaplasma U y <i>Mycoplasma spp</i>), litiasis renal, glomerulonefritis, deshidratación y administración de corticoides y ciclofosfamida
Bacterias	Ninguna Bacteriuria: Escasa + Baja ++ Moderada +++ Abundante ++++	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de una cruz: muestras contaminadas, bacteriuria asintomática, infección urinaria en estadio inicial o a pacientes subtratados con antibióticos Presencia de dos o más cruces asegura 80% de resultado positivo del urocultivo

Continúa en la siguiente columna.

Examen general de orina (EGO)		
Microscopio		
Células epiteliales	1-2 células por campo	<ul style="list-style-type: none"> Tubulares o renales: células epiteliales del túbulo renal; presentes en pielonefritis, necrosis tubular aguda, rechazo a injertos y nefritis túbulo-intersticial Transicionales: células del epitelio de la pelvis renal, vesical, ureteral y de la porción superior de la uretra; presentes en los procesos inflamatorios de estos sitios y en litiasis renal Caudadas: células del cuello vesical (escamosas: células del tercio distal de la uretra y del epitelio vaginal); su presencia sugiere contaminación genital, vaginitis o uretritis
Cilindros	Ninguno Se forman dentro del túbulo renal (distal y colector)	<ul style="list-style-type: none"> Cilindros hemáticos: glóbulos rojos; significan daño del glomérulo renal (nefritis lúpica) Cilindros leucocitarios: glóbulos blancos; relacionados a procesos inflamatorios del parénquima renal de origen infeccioso o no infeccioso Cilindros hialinos: posterior a la realización de ejercicios físicos, en personas con fiebre o con deshidratación (1-2 por campo); en concentraciones mayores o persistencia se debe descartar glomerulopatía aguda o crónica Cilindros granulosos: producto de células tubulares necrosadas; presencia de enfermedades del parénquima renal agudas o crónicas como la glomerulonefritis Cilindros epiteliales tubulares: necrosis tubular aguda, enfermedad renal crónica, nefritis túbulo intersticial, síndrome nefrítico, intoxicación por metales pesados, rechazo de injerto e infecciones virales por citomegalovirus, hepatitis y sarampión Cilindros grasos: síndrome nefrótico y en el hipotiroidismo Cilindros céreos: falla renal crónica
Cristales	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> Cristales de ácido úrico: leucemias, fiebre, gota Cristales de uratos amorfos: estados febriles Cristales de oxalato cálcico: diabetes mellitus, hepatopatías y litiasis Cristales de carbonato cálcico: dieta vegetariana e infecciones urinarias Cristales de fosfato-ácido cálcico: hiperfosfaturia, hipercalemiuria, obstrucciones urinarias y en pacientes con catéter vesical Cristales de fosfatos triples: pH alcalino, infección por bacterias productoras de amonio Cristales de uratos y oxalatos cálcicos, ácido úrico, xantinas y cistina: pH ácido Cristales de leucina: leucinosis y hepatopatías graves Cristales de cistina: cistinuria Cristales de tirosina: tirosinosis y hepatopatías graves Cristales de colesterol: síndrome nefrótico y quíloria Cristales de bilirrubinas: hiperbilirrubinemias Cristales de sulfonamidas: pacientes tratados con sulfonamidas Cristales de indinavir: pacientes con VIH tratados con este fármaco
Otro	Moco	<ul style="list-style-type: none"> Muestra de contaminación
Urocultivo (valores de alta probabilidad diagnóstica)		
Punción suprapúbica	>100 UFC/mL	
Cateterismo vesical	>50 000 UFC/mL	
Micción voluntaria	>10 000 UFC/mL (niño) >100 000 UFC/mL (niña)	

Fuente: Elaboración con base en Lozano-Triana (19) y Rodrigo-Gonzalo de Liria *et al.* (20).

Etiología

En general, los niños con ITU sin obstrucción o reflujo vesicoureteral grave tienen un pronóstico muy satisfactorio. El riesgo de infección se incrementa en los pacientes con anomalías del tracto urinario como reflujo vesicoureteral y disfunción miccional; además, en casos de obstrucción puede producirse una destrucción intensa del parénquima renal. En el 30-50% de los niños con bacteriuria sintomática aparece reflujo, que puede ser primario como causa de un retraso en el desarrollo de la unión vesicoureteral o un uréter intravesical corto o secundario a un aumento de la presión en la vejiga debido a anomalías en la función vesical u obstrucción.

La cicatrización renal que se asocia con reflujo se denomina nefropatía por reflujo y tiene dos variables: la nefropatía por reflujo adquirido, secundaria a pielonefritis y más común en las niñas, y la nefropatía por reflujo congénito, secundaria a displasia renal y más común en los niños.

Los varones con reflujo tienen mayor probabilidad de padecer pielonefritis que los que no lo tienen. El reflujo en presencia de infección puede asociarse con el desarrollo de cicatrización, pues quienes tienen grados más elevados de reflujo (grado IV o más) tienen mayor probabilidad de desarrollo de cicatrización que los que tienen grados menores. Los lactantes y los niños de corta edad (grupo de edad preescolar) tienen el mayor riesgo de desarrollo de cicatrización renal progresiva y sus complicaciones comprenden hipertensión y proteinuria; en algunos pacientes puede producirse insuficiencia renal en estadio terminal. La cicatrización se ha asociado también con retraso del tratamiento antibacteriano de la ITU (21-23).

Mecanismos de defensa del tracto urinario

A excepción de la mucosa de la uretra, por lo general el tracto urinario es resistente a la colonización de las bacterias debido a que existe respuesta por parte del sistema innato en las vías urinarias. Existe una gran respuesta proinflamatoria, además la producción sistémica de interleucina 1 β y IL-6 puede conducir a la activación de la respuesta de fase aguda y fiebre. La severidad de la infección se puede determinar según la concentración de la IL-6 en suero y en orina, siendo los más altos niveles los observados en pielonefritis y bacteriemias. Por otra parte, la citocina quimiotáctica IL-8 se libera en la mucosa atrayendo polimorfonucleares (PMN), resultando en piuria, lo cual contribuye a la erradicación de la afección. La infección también estimula la expresión de CXCR1 y CXCR2 por las células uroteliales; el primero es esencial para aumentar la migración de los neutrófilos a través de las capas celulares infectadas *in vitro* (21,24-27).

Se considera que la orina es un buen medio de cultivo para la mayoría de las bacterias, aunque tiene buena actividad antibacteriana. Las bacterias anaerobias y otros microorganismos constituyen la mayor parte de la microbiota uretral, las cuales no se suelen multiplicar en la orina. De igual forma, se ha demostrado que valores extremos de osmolalidad, concentración de urea alta y niveles de pH bajos inhiben el crecimiento de algunas de las bacterias que causan ITU.

El pH y la osmolalidad de la orina de las mujeres embarazadas tienden a ser más adecuados para el crecimiento bacteriano que los de mujeres no embarazadas. La presencia de glucosa hace que la orina sea un mejor medio de cultivo, mientras que la adición de líquido prostático a la orina inhibe el crecimiento bacteriano. Asimismo, se ha evidenciado que la orina inhibe las funciones de migración, adherencia, agregación y eliminación de los PMN (21,28).

Microorganismos causantes de ITU

A la *E. coli* se le atribuye la mayoría de las ITU, en especial las infecciones agudas adquiridas (29,30) en pacientes hospitalizados

y en ITU recurrentes, acompañadas de anomalías estructurales, obstrucción y otros factores predisponentes como embarazo, diabetes, etc. (2). Otros microorganismos causantes de ITU son *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp* y *Corynebacterium urealyticum*; este último suele ser un patógeno nosocomial importante (31). Es importante anotar que rara vez se encuentran microorganismos anaeróbicos como patógenos del tracto urinario (31).

Aunque existe poca información acerca de la asociación de la ITU con la infección con *Gardnerella vaginalis*, esta se ha aislado por aspiración de la vejiga en la orina de pacientes con nefropatía por reflujo y de sujetos con síntomas agudos de ITU. Otros investigadores han asociado este microorganismo con cistitis hemorrágica, pielonefritis crónica y bacteriuria sintomática (32-34).

Las ITU polimicrobianas son excepcionales y se observan en sondados o pacientes con fistulas que comunican la vía urinaria con intestino o vagina (35). En niños varones se ha registrado la presencia de adenovirus tipo 11 como causa de cistitis hemorrágica epidémica (36).

La *Candida albicans* y otras especies no son causas frecuentes de ITU en individuos sanos, pero es común que lo sean en pacientes hospitalizados (10-15%) portadores de sonda vesical, enfermedades predisponentes o anomalías estructurales del riñón y del sistema colector. La administración de antibióticos es un factor de riesgo importante de ITU, pues es probable que contribuya a la colonización por *Candida spp* mediante la supresión endógena de la microbiota bacteriana, en su mayoría en el intestino y el aparato genital (37).

Indicaciones de profilaxis antibiótica en ITU

En la actualidad, las indicaciones de profilaxis antibiótica para prevenir ITU han disminuido de forma significativa (38,39). Este cambio de conducta está basado en estudios controlados y aleatorizados que han demostrado que la profilaxis no disminuye el riesgo de recurrencia de ITU febril 12 meses después del primer episodio en niños con o sin reflujo (40,41).

Por lo anterior, se aconseja utilizar profilaxis antibiótica cuando hay diagnóstico prenatal de anomalía vía urinaria, mientras se completa estudio; cuando es un <2 años con ITU febril, hasta completar estudio de imágenes; cuando hay RVU GIII o mayor, ya que pacientes con grados menores de reflujo tienen baja posibilidad de presentar nueva ITU febril; cuando la ITU es recurrente, y cuando se presenta disfunción vesical, mientras el patrón miccional mejora.

Tratamiento para ITU en niños

La ITU en los niños <3 meses de edad suele estar causada por *E. coli* o *Enterococcus faecalis*. Después de haber obtenido cultivos de orina, el tratamiento empírico recomendado suele ser un antibiótico betalactámico y un aminoglucósido, como ampicilina y gentamicina, por vía intravenosa; en caso necesario, el tratamiento se modifica al tener los resultados de los cultivos.

Después de la respuesta, el tratamiento se cambia a agentes orales, como un betalactámico o trimetoprima-sulfametoxazol durante un periodo de 7-14 días, esto atendiendo a los estudios de sensibilidad. En los niños gravemente enfermos se utiliza un tratamiento intravenoso y las cefalosporinas de tercera generación son una elección razonable, mientras que en los niños que no están gravemente enfermos se recomienda el tratamiento oral con un betalactámico como una cefalosporina de segunda o tercera generación o trimetoprima-sulfametoxazol (precediendo a los cultivos para el tratamiento definitivo), 3 días en los casos afebriles y de 7 a 14 días en los casos febriles. La fiebre debe desaparecer en el 90% de los casos en las

primeras 48 horas de tratamiento antibiótico (5,42). En el caso de BA, no es necesario el tratamiento antibiótico (15).

La profilaxis con un agente antimicrobiano después del tratamiento por ITU febril en lactantes y niños de corta edad es controvertida; esta debe quedar reservada para los niños con reflujo de grado III o mayor con cicatrización renal. Asimismo, es necesario considerar los procedimientos frente al reflujo (cirugía endoscópica o abierta) en los niños >12 meses con elevados grados de reflujo y cicatrización (21,43-45).

Las recomendaciones en relación con las pruebas de imagen en lactantes y niños de corta edad se han vuelto cada vez más estrictas en los últimos años, en especial desde la generalización de la ecografía prenatal con su capacidad para seleccionar muchas anomalías urológicas significativas. La ecografía post natal queda restringida a los niños en mayor riesgo de daño renal y de anomalías subyacentes, pues en la práctica se obtienen ecografías renales en la mayoría de los niños después de la primera ITU para detectar una uropatía obstructiva.

Las cistouretrografías miccionales se pueden solicitar para detectar un reflujo vesicoureteral. El tratamiento de este último es controvertido e incluye profilaxis antimicrobiana, intervención quirúrgica o simple vigilancia, dependiendo del grado (43-45).

Conclusión

Es necesario hacer una buena valoración en el servicio de urgencias pediátricas para que se pueda realizar un manejo terapéutico indicado de ITU, esto teniendo en cuenta la variabilidad de las manifestaciones clínicas y los falsos positivos que pueden presentar los laboratorios.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Universidad del Cauca y el programa de Medicina, que ha ofrecido espacios académicos de aprendizaje que a la vez generan interrogantes que llevan a la revisión y reflexión de temas como este.

Referencias

1. Paredes-Salido F, Roca-Fernandez JJ. Infección del tracto urinario. Desarrollo, diagnóstico y tratamiento. *Farmacoterapia*. 2005;24(1):52-8.
2. Pezzlo MY. Urine Cultures. In: Shore-García L, Isenberg HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd ed. Washington D.C.: ASM Press 2003.
3. González-Pedraza-Avilés A, Dávila-Mendoza R, Acevedo-Giles O, Ramírez-Martínez ME, Gilbaja-Velázquez S, Valencia-Gómez C, et al. Infección de las vías urinarias: prevalencia, sensibilidad antimicrobiana y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cuba Endocrinol*. 2014;25(2):57-65.
4. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46(Suppl 1):1-17.
5. Colombiana de Salud S.A. Guía de atención vías urinarias en pediatría. 2014.
6. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study

from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(7):671-5. <http://doi.org/dfkpkp>.

7. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610. <http://doi.org/b7xspp>.
8. Hernández-Burruezo JJ, Mohamed-Balghata MO, Aliaga-Martínez L. Infecciones del aparato urinario. *Med Clin*. 2007;129(18):707-15. <http://doi.org/c9f6mf>.
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011.
10. González-Rodríguez JD, Rodríguez-Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:91-108.
11. Infección urinaria y gestación. *Progr Obstet Ginecol*. 2004;47(4):200-5. <http://doi.org/f2mshj>.
12. Gilda D, Álvarez L, Cruz J, Aníbal E, Garau A, Viviana D, et al. Infección urinaria y embarazo. Diagnóstico y terapéutica. *Rev posgrado la VI catedra Med*. 2006 [cited 2017 Aug 24];(155). Available from: <https://goo.gl/HfLJkw>.
13. Colombiana de Salud S.A. Guía de manejo de IVU en embarazadas. 2014 [cited 2017 Aug 24]; Available from: <https://goo.gl/299uex>.
14. Avilla-Hernández JM. Bacteriuria asintomática en la infancia. *Revista Pediatría Atención Primaria*. 2001;3(10):51-60.
15. Alarcón-Alacio MT, Rold LJ. Bacteriuria asintomática. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:109-17.
16. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, Hunter EW, Keir MJ, Matthews JN. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arch Dis Child*. 2014;99(4):342-7. <http://doi.org/gcbmqh>.
17. Sodeman TM. A practical strategy for diagnosis of urinary tract infections. *Clin Lab Med*. 1995;15(2):235-50.
18. Lewis JF, Alexander J. Microscopy of stained urine smears to determine the need for quantitative culture. *J Clin Microbiol*. 1976 [cited 2017 Jun 15];4(4):372-4. Available from: <https://goo.gl/rreJLx>.
19. Lozano-Triana CJ. Examen general de orina: una prueba útil en niños. *Rev Fac Med*. 2016;64(1):137-47. <http://doi.org/cmvn>.
20. Rodrigo-Gonzalo de Liria C, Méndez-Hernández M, Azuara-Robles M. Infección urinaria. In: Protocolos diagnóstico y terapéuticos en pediatría. Asociación Española de Pediatría; 2001. [cited 2017 Aug 26]; Available from: <https://goo.gl/H1APCG>.
21. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Octava. New York: ELSEVIER; 2014.
22. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(5):348-54. <http://doi.org/cw2g9t>.
23. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med*. 2011;365(3):239-50. <http://doi.org/bdmnmd>.
24. Hernández JG, Sundén F, Connolly J, Svanborg C, Wult B. Genetic Control of the Variable Innate Immune Response to Asymptomatic Bacteriuria. *PLoS One*. 2011;6(11):e28289. <http://doi.org/dhmf6t>.
25. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(8):430-41. <http://doi.org/cbp2x9>.
26. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-Like Receptor Polymorphisms and Susceptibility to Urinary Tract Infections in Adult Women. *PLoS One*. 2009;4(6):e5990. <http://doi.org/d45wff>.
27. Ragnarsdóttir B, Jönsson K, Urbano A, Grönberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M, et al. Toll-Like receptor 4 promoter polymorphisms:

- common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS One*. 2010;5(5):e10734. <http://doi.org/bxjxdv>.
28. Ali AS, Townes CL, Hall J, Pickard RS. Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides. *J Urol*. 2009;182(1):21-8. <http://doi.org/fdkvqb>.
 29. Díaz FJ, Restrepo A. Microbiología de las infecciones humanas. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007.
 30. Alonso-Sanz M, Abad-Bécquer MI. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clin*. 2003;120(1):361-4.
 31. Baron E, Thomson R. Specimen Collection, transport, and Processing: Bacteriology. 2011.
 32. Andreu A, Navarro M, Fernández F. Gardnerella vaginalis as urinary pathogen. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1994;12(7):346-9.
 33. Pedraza-Avilés AG, Zaragoza MC, Mota-Vázquez R, Hernández-Soto C, Ramírez-Santana M, Terrazas-Maldonado ML. Treatment of urinary tract infection by Gardnerella vaginalis: A comparison of oral metronidazole versus ampicillin. *Rev Latinoam Microbiol*. 2001 [cited 2017 Jun 15];43(2):65-9. Available from: <https://goo.gl/k3dUqg>.
 34. González-Pedraza A, Ortiz C, Mota R, Dávila R, Dickinson E. Role of bacteria associated with sexually transmitted infections in the etiology of lower urinary tract infection in primary care. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 [cited 2017 Jun 15];21(2):89-92. Available from: <https://goo.gl/1aQTg1>.
 35. Bauer R, Kogan BA. New Developments in the Diagnosis and Management of Pediatric UTIs. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):47-58. <http://doi.org/drwgww>.
 36. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infection in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6):315-25.
 37. Vega-Sánchez DC, Bernal-López LE, Vilanueva-Recillas S, Arenas-Guzmán R. Infecciones urinarias por *Candida spp*. Estudio de 29 pacientes en un hospital general. *Med Int Mex*. 2015;31:19-24.
 38. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(9):1605-9. <http://doi.org/bmvznc>.
 39. Salas del C P, Barrera P, González C, Zambrano P, Salgado I, Quiroz L *et al*. Actualización en el diagnóstico y manejo de la Infección Urinaria en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83(3):269-78. <http://doi.org/bcb3>.
 40. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, *et al*. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low-grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*. 2008;179(1):674-9. <http://doi.org/fjcb3r>.
 41. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, *et al*. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled non inferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064-71. <http://doi.org/dcjd3>.
 42. España. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Guía de la práctica clínica sobre infección en el tracto urinario en la población pediátrica. Ministerio de Ciencia e innovación; 2011.
 43. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(11):1967-76. <http://doi.org/c86ptx>.
 44. Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(4):296-301. <http://doi.org/bjvh38>.
 45. Baumer JH, Jones RW. Urinary Tract Infection in Children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92(6):189-92. <http://doi.org/cdb4t3>.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62336>

El efecto de los programas de fuerza muscular sobre la capacidad funcional. Revisión sistemática

Effects of muscular strength training programs on functional performance: systematic review

Recibido: 31/01/2017. Aceptado: 25/07/2017.

Nina Viviana Ocampo¹ • Jhon Fredy Ramírez-Villada²¹ Universidad Manuela Beltrán - Departamento de Posgrados - Maestría en Ciencias y Tecnologías de Deporte y la Actividad Física - Bogotá D.C. - Colombia.² Universidad de Antioquia - Instituto Universitario de Educación Física - Grupo de Investigación en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte - Medellín - Colombia.Correspondencia: Jhon Fredy Ramírez Villada. Instituto Universitario de Educación Física, Universidad de Antioquia. Ciudadela Robledo Carrera 75 No. 65-87, bloque 45-105. Teléfono +57 4 2199268. Medellín. Colombia. Correo electrónico: jhonramirez3@udea.edu.co.

| Resumen |

Introducción. El número de estudios relacionados con la fuerza muscular y la funcionalidad invitan al análisis en profundidad de sus resultados antes de su aplicación profesional.**Objetivo.** Desarrollar una revisión sistemática para la construcción de programas de actividad física centrados en el entrenamiento de fuerza muscular y la capacidad funcional de sedentarios entre los 19 y 79 años.**Materiales y métodos.** Se emplearon los parámetros PRISMA, Chocrane y de la Universidad de York para el diseño y ejecución de revisiones sistemáticas. Además, se garantizaron criterios de calidad y especificidad estrictos que permitieron identificar 14 categorías de análisis, de las cuales emergieron las pautas de programación que se informan en la revisión sistemática.**Resultados.** 49 estudios con nivel de evidencia 1+ (24%), 1- (33%), 2++ (4%), 2+ (29%) y 2- (10%) cumplieron con los criterios de selección establecidos y permitieron alimentar las 14 categorías propuestas y hacer una síntesis de contenido.**Conclusión.** Es posible elevar el efecto de los programas de actividad física sobre la fuerza muscular y la funcionalidad a partir de la identificación y consideración de unas variables de programación (categoría) básicas que se sustentan en la calidad de evidencia científica circulante.**Palabras clave:** Fuerza muscular; Actividad física; Movimiento (DeCS).

| Abstract |

Introduction: The amount of publications related to muscular strength and functionality calls on for a deep analysis of the results achieved before their professional implementation.**Objective:** To carry out a systematic review to design physical activity programs focused on muscular strength and functional training in sedentary people aged between 19 and 79 years.**Materials and methods:** The PRISMA, Chocrane and the University of York parameters were used for designing and conducting the systematic reviews. In addition, from strict specificity and quality criteria, 14 analysis categories were identified, from which general programming guidelines informed in this study arose.**Results:** 49 studies with evidence level 1+ (24%), 1- (33%), 2++ (4%), 2+ (29%) and 2- (10%) met the established selection criteria and allowed feeding the 14 proposed categories to make a summary of the contents.**Conclusion:** Increasing the effects of physical activity programs on muscular strength and functionality is possible if some basic programming variables (category) are identified and considered based on high-quality scientific evidence.**Keywords:** Muscle Strength; Physical Activity; Movement (MeSH).

Ocampo NV, Ramírez-Villada JF. El efecto de los programas de fuerza muscular sobre la capacidad funcional. Revisión sistemática. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):399-410 Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62336>.

Ocampo NV, Ramírez-Villada JF. [Effects of muscular strength training programs on functional performance: systematic review]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):399-410. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62336>.

Introducción

La salud y la calidad de vida están ligadas a la capacidad del sistema neuromuscular de generar tensión muscular y desplazar las palancas óseas, lo que permite el movimiento mecánico. El 40-50% del peso corporal total está determinado por el sistema muscular y múltiples estudios han referenciado su importancia en los procesos de evaluación diagnóstica e intervención relacionados a la enfermedad cardíaca coronaria, la hipertensión, la diabetes tipo 2, la osteoporosis, el cáncer de colon y las emociones (1-3).

Ahora bien, los humanos enfrentan un síndrome de sarcopenia que ha sido referenciado como la pérdida paulatina y generalizada de masa magra muscular esquelética y de fuerza que altera la calidad y complejidad de movimientos hasta provocar efectos adversos como la discapacidad física, la calidad de vida deficiente y el incremento de las tasas de morbilidad (4-5).

La sarcopenia, la baja o nula actividad contráctil y un estilo de vida nocivo para la salud generan una atrofia muscular acelerada que por lo general va acompañada de fallos, accidentes, traumas y fracturas y que resulta en limitación funcional de movimiento y uso de dispositivos para llevar a cabo las tareas simples y complejas de la rutina diaria (6-7).

Por otro lado, es fundamental recordar que los músculos son órganos responsables de la función de locomoción y, además, tienen un papel clave en la regulación de sustratos energéticos (carbohidratos, grasas y proteínas), lo que va acompañado de una fuerte actividad hormonal y proteica. Es por ello que se viene reconociendo la función autocrina, endocrina y paracrina del músculo, ya que muchas de las sustancias reguladas o producidas son producto de la contracción muscular frecuente y controlada, mediada necesariamente por el ejercicio o la actividad física (8-9).

Lo mencionado cobra valor frente a algunas estadísticas publicadas. A modo de ejemplo, datos divulgados por la Organización de las Naciones Unidas en el 2015 establecen el costo económico per cápita del sedentarismo en la carga de morbilidad de países desarrollados y revelan cifras que van de 4.3 billones de libras en Reino Unido a una cifra récord de 57.7 billones de libras en EE. UU. (10,11).

Por todo lo mencionado y dada la importancia del sistema neuromuscular para la salud y la calidad de vida del individuo, se ha dado un incremento en el número de estudios que incluyen este componente, que siguen un sinnúmero de modelos y variables de programación y que describen resultados dispares e invitan a un análisis y reflexión responsable que facilite su adecuada incorporación a los programas de promoción de la salud, prevención de la enfermedad y rehabilitación.

Es claro que para lograr beneficios positivos sobre la salud y la funcionalidad se hace necesario asegurar una serie de adaptaciones morfológicas y fisiológicas del sistema neuromuscular que faciliten un incremento de la masa muscular, de la coordinación intramuscular, de la activación neural, de cambios estructurales de proteínas y de adaptaciones fisiológicas a nivel de las mitocondrias, lo que se traduce en movimiento económico y eficiente (12-15). No obstante, la dificultad radica en determinar con claridad las formas, los modos y los medios más adecuados de asegurar un estímulo del músculo en diferentes etapas de maduración y desarrollo.

Por todo lo mencionado, es importante identificar los parámetros de programación de la actividad física centrados en la función neuromuscular de manera que se pueda enriquecer el diseño, el control y la implementación de estos modelos en el campo de la salud respetando la integridad de los participantes.

Tras delimitar el alcance y bajo la estrategia PICOS (por su sigla en inglés, Patients - Intervention - Compare - Outcome - Study design), este estudio se plantea como pregunta de investigación ¿cuáles son los parámetros de programación del entrenamiento de fuerza muscular que generan efecto positivo sobre la funcionalidad, expresada en términos del índice de desarrollo de la fuerza, de la resistencia máxima dinámica y de la resistencia máxima isométrica en personas entre los 19 y los 79 años de edad con un estilo de vida sedentario? Por tanto, el propósito es realizar una revisión sistemática que permita identificar, clasificar y describir los aportes científicos más relevantes sobre este fenómeno, de manera que se puedan sintetizar las adaptaciones funcionales del sistema neuromuscular e identificar unos parámetros generales de programación de la actividad física centrada en la fuerza.

Materiales y métodos

La revisión sistemática se centró en aquellos estudios experimentales sobre entrenamiento de fuerza muscular que estaban orientados a la mejora de la funcionalidad y en donde se emplearon indicadores generales de adaptación como el índice de desarrollo de la fuerza, la resistencia máxima dinámica o la resistencia máxima isométrica en personas sedentarias entre los 19 y los 79 años de edad. De cara a establecer la rigurosidad metodológica de los estudios y poder realizar un análisis objetivo del contenido de dichos trabajos, el protocolo metodológico se estructuró considerando los criterios del grupo PRISMA (16), Cochrane (17) y el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (18-19) con el fin de minimizar el sesgo de publicación y proveer una interpretación de los resultados en el contexto de la evidencia y sus implicaciones para las futuras investigaciones sobre el fenómeno.

Al respecto, Abreu *et al.* (20) describen la estrategia PICOS y recuerdan que la pregunta clínica debe especificar las características de los participantes (Patients), de las intervenciones (Interventions), el contraste esperado (Comparison) y los tipos de desenlace (Outcomes), esto con el fin de enfocar los objetivos cualitativos y cuantitativos del estudio (20), los criterios de localización y la selección de la literatura científica circulante.

Criterios de elegibilidad

Considerando los lineamientos mencionados vigentes para el desarrollo de revisiones sistemáticas, fueron considerados los siguientes criterios de elegibilidad:

Período de publicación: se incluyeron los estudios publicados entre enero de 2009 y diciembre de 2015.

Idioma: solo fueron considerados los artículos publicados en inglés.

Pacientes: hombres y mujeres entre 19 y 79 años de edad; sedentarios o sin experiencia previa en entrenamiento de fuerza muscular seis meses antes del inicio de la intervención; sanos, y sin participación en estudios o hábitos de vida que pudieran generar sesgo en los resultados.

Intervención: entrenamiento de fuerza muscular con una frecuencia mínima de 2 veces por semana y una duración total de 2 a 24 semanas.

Comparación: se seleccionaron los estudios que contaron con intervención de control pasivo y con intervención de control activo que compararon la efectividad de diferentes tipos de entrenamiento de fuerza muscular entre dos o más grupos de individuos.

Tipo de estudio: ensayos clínicos controlados con una fuerza de recomendación A o B.

Resultados: los estudios fueron elegibles si evaluaban, como mínimo, el índice de desarrollo de la fuerza, la contracción máxima voluntaria o la contracción máxima isométrica.

Tamaño de la muestra: de manera particular, los estudios experimentales fueron organizados de acuerdo al tamaño muestral y se consideraron para el análisis final solo aquellos con mayor sensibilidad y potencia. Al respecto, fueron analizados el apartado de metodología y el de resultados de cada estudio, considerando el tamaño muestral (número de sujetos del estudio o tamaño), los valores de probabilidad (valores p) y el nivel de significación estadística informado por cada variable de interés.

Protocolos de control diagnóstico aplicados: se realizó una jerarquización de los modelos acorde a las pruebas de control incluidas en su metodología, un aspecto que condiciona el alcance de los resultados informados.

Estrategia de búsqueda

Se seleccionaron como buscadores las palabras clave traducidas al inglés “strength training or resistance training”; “inactive or untrained or sedentary”; “1 repetition maximum or maximum voluntary contraction or isometric contraction or rate force development”; “adult”; “older people”, y “elderly people”. Durante el proceso de adquisición de la información se usaron las bases de datos ProQuest, PubMed, EBSCOhost, ScienceDirect, SciELO y Scholar.

Selección de los estudios

Una vez identificado el estudio, se procedió a depositar la información en una matriz de registro, síntesis, análisis y filtro construida de manera particular para este estudio en específico, de manera que se respetaran los criterios de elegibilidad antes establecidos. La selección de los estudios fue realizada siguiendo el siguiente proceso: a) identificación y lectura de los títulos, b) identificación de elementos metodológicos generales en los resúmenes y c) lectura y extracción de la información que alimentaba las categorías.

De los estudios seleccionados para la síntesis cualitativa se extrajeron y registraron en una tabla de datos las siguientes categorías de análisis: título del artículo, nivel de evidencia, nivel de fuerza, nivel de actividad física, protocolo de entrenamiento, variables evaluadas, duración del estudio en semanas, frecuencia semanal del ejercicio, intensidad del entrenamiento, intervalos de descanso, recuperación y resultados.

El presente estudio utilizó el programa EndNoteX4 para el tratamiento bibliográfico de la información y la valoración del escrito por parte de los investigadores, la clasificación de cada estudio acorde a lo sugerido por el grupo SIGN en seis niveles de evidencia (Tabla 1) y cuatro niveles de fuerza (Tabla 2) de las recomendaciones, así como la construcción de una matriz de análisis por categorías propuestas para obtener la información más relevante relacionada con la programación de la actividad física basada en el componente de fuerza y en el intervalo de edad propuesto.

Tras la aplicación de los criterios de elegibilidad establecidos para la presente revisión sistemática, se seleccionaron 49 artículos siguiendo el flujograma de selección propuesto desde los lineamientos ya citados (Figura 1).

Tabla 1. Niveles de evidencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, estudios de cohortes o de casos de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y una significativa probabilidad de que la relación sea causal
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos)
4	Opiniones de expertos

Fuente: Elaboración con base en (19).

Tabla 2. Niveles de fuerza de recomendación.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+

Fuente: Elaboración con base en (19).

Resultados

Características de los estudios

Las características de los artículos de acuerdo al tipo de estudio, el nivel de evidencia y el grado de recomendación se muestran en las Tablas 3 y 4. Todos los estudios se ordenaron en una matriz para la clasificación del nivel de evidencia, lo cual facilitó el análisis en dos aspectos: sobre las características metodológicas de los estudios revisados y sobre las características de prescripción del ejercicio físico centrado en la fuerza. De 1 183 publicaciones preseleccionadas, solo 49 artículos cumplieron en alto grado con los criterios de elegibilidad establecidos; en estas 49 publicaciones se analizaron 14 categorías que permitieron construir los parámetros de programación.

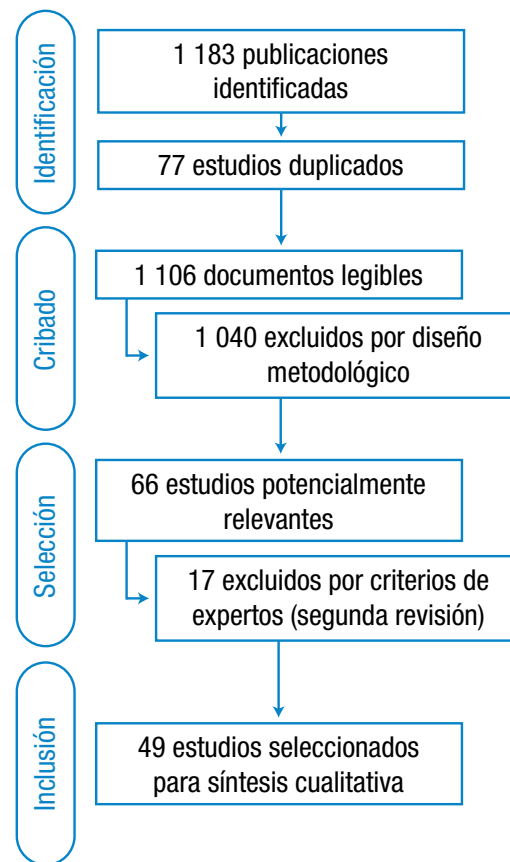


Figura 1. Flujograma utilizado para la selección de estudios.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática, parte A.

Autor / año	Nivel de evidencia	Nivel de Fuerza	Nivel de actividad física	Intervención empleada	Variables evaluadas	Duración del estudio en semanas	Frecuencia semanal
Benton <i>et al.</i> (21). 2011	2+	C	No entrenado	EF	1Rmáx	8	3-4
Buresh <i>et al.</i> (22). 2009.	2+	C	Activo	EF	AST/5Rmáx	10	4
Cannon & Marino (23). 2010	2+	B	Activo	EF	1Rmáx/CMV	10	3
Ciolac <i>et al.</i> (24). 2010	2+	B	Sedentario	EF	1Rmáx	13	2
Cotofana <i>et al.</i> (25). 2010	1-	B	No entrenado	EF	CMV	12	3
DeFreitas <i>et al.</i> (26). 2011	2-	C	Sedentario	EF	CMV/AST	8	3
Dragert & Zehr (27). 2011	2+	C	No entrenado	EF	CMV	5	3
Drummond <i>et al.</i> (28). 2014	1-	B	Activo	EF	1Rmáx/CMV	12	3
Simão <i>et al.</i> (29). 2012	1-	B	No entrenado	EF	TM/1Rmáx	12	2
Erskine <i>et al.</i> (30). 2010	2+	C	No entrenado	EF	AST/CMV	9	3
Erskine <i>et al.</i> (31). 2010	2-	C	No entrenado	EF	CMV/AST	9	3
Erskine <i>et al.</i> (32). 2012	1+	A	No entrenado	EF + proteína / EF + placebo	1Rmáx/AST	3+/6-/12+	No reporta
Erskine <i>et al.</i> (33). 2014	2+	C	Activo	EF	1Rmáx/EMG/CMV/MRI	12	3
Griffin <i>et al.</i> (34). 2009	1-	B	No entrenado	EF	CMV	4	2
Hanson <i>et al.</i> (35). 2009	2-	C	Sedentario	EF	1Rmáx, potencia muscular.	22	3
Ho <i>et al.</i> (36). 2014	2++	B	No entrenado	EF	Fuerza dinámica e isométrica	6	3

Continúa en la siguiente página.

Autor / año	Nivel de evidencia	Nivel de Fuerza	Nivel de actividad física	Intervención empleada	Variables evaluadas	Duración del estudio en semanas	Frecuencia semanal
Kidgell & Pearce (38). 2010	1-	B	No reporta	EF	CMV	4	3
Lambert <i>et al.</i> (39). 2015	1-	B	No entrenado	EF	1Rmáx	12	2 a 3
Lee <i>et al.</i> (40). 2009	2+	C	No reporta	EF	CMV	4	3
Lee <i>et al.</i> (41). 2009	1-	B	No reporta	EF	CMV	4	3
Lovell <i>et al.</i> (42). 2010	1-	B	Sedentario	EF	1Rmáx	16	3
Lowndes <i>et al.</i> (43). 2009	2+	C	No entrenado	EF	1Rmáx/CMV/AST	12	2
MacKenzie <i>et al.</i> (44). 2010	2-	C	No reporta	EF	CMV/1Rmáx	6	3
Moghadasi & Siavashpour (45). 2013	1+	A	Sedentario	EF	1Rmáx	12	3
Ogasawara <i>et al.</i> (46). 2011	1-	B	No entrenado	EF	1Rmáx/AST	15	3
Okamoto <i>et al.</i> (47). 2009	1-	B	No reporta	EF	1Rmáx	10	2
Okamoto <i>et al.</i> (48). 2011	1+	A	Sedentario	EF	Rmáx	10	2
Onambélé-Pearson <i>et al.</i> (49). 2010	1-	B	Activo	EF	1RM/CMV	12	No reporta
Osawa & Oguma (50). 2013	1+	A	No entrenado	EF	CMV	7	2
Patterson & Ferguson (51). 2011	2+	C	Activo	EF	1Rmáx	4	3
Peterson <i>et al.</i> (52). 2011	2-	C	No entrenado	EF	CMV/Rmáx/CM	12	2
Pinto <i>et al.</i> (15). 2014	1+	A	Sedentario	EF	Rmáx/GM/CM	6	2
Prestes <i>et al.</i> (53). 2009	2+	C	Sedentario	EF	Rmáx	16	2
Sampson <i>et al.</i> (54). 2013	2+	C	No entrenado	EF	Rmáx	16	3
Santo <i>et al.</i> (55). 2010	1+	A	Sedentario	EF	Rmáx	8	3
Scharhag <i>et al.</i> (56). 2014	1+	A	Sedentario	EF	Rmáx	24	3
Sedliak <i>et al.</i> (57). 2009	1-	B	No entrenado	EF	CMV/AST/1RM Rmáx	20	2 a 3
Shaw <i>et al.</i> (58). 2009	1-	B	Sedentario	EF	Rmáx	16	No reporta
Shimose <i>et al.</i> (59). 2011	2+	C	No reporta	EF	CMV	8	5
Stock & Thompson (60). 2014	1-	B	No entrenado	EF	Potencia/CMV	10	2
Tanimoto <i>et al.</i> (61). 2009	1-	B	Activo	EF	Rmáx	13	2
Tapp & Signorile (62). 2014	1-	B	Sedentario	EF	Rmáx	8	3
Vanni <i>et al.</i> (63). 2010	1+	A	No entrenado	EF	Rmáx/20Rmáx	28	3
Vila-Chã <i>et al.</i> (64). 2010	1+	A	No entrenado	EF	CMV/tiempo de falla/RFD	6	No reporta
Vila-Cha <i>et al.</i> (65). 2012	1+	A	Sedentario	EF	CMV/tiempo de falla.	3	3
Walsh <i>et al.</i> (66). 2009	2++	B	No reporta	EF	Rmáx/CMV/AST	12	2
Williams <i>et al.</i> (67). 2011	1+	A	Sedentario	EF vs flexibilidad	Rmáx	16	3
Zoeller <i>et al.</i> (68). 2009	2+	C	No entrenado	EF	Rmáx/CMV/AST	12	No reporta

EF: ejercicio físico; Rmáx: repetición máxima; AST: área de sección transversal muscular; CMV: contracción máxima voluntaria; EMG: electromiografía; MRI: imagen de resonancia magnética; TM: técnicas musculares.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática, parte B.

Autor / año	Duración de la sesión (minutos)	Número de sets	Número de repeticiones	Intensidad del entrenamiento	Tiempo de descanso entre sets (minutos)	Tiempo de recuperación (minutos)
Benton <i>et al.</i> (21). 2011	NR	3 o 6	8-12	50-80% 1Rmáx	NR	NR
Buresh <i>et al.</i> (22). 2009.	NR	NR	10	Punto de falla	1 o 2.5	NR
Cannon & Marino (23). 2010	NR	1-3	10	50-75% 1Rmáx	2	NR
Ciolac <i>et al.</i> (24). 2010	45	2	8-10	Inicial 60% 1Rmáx	1	5
Cotofana <i>et al.</i> (25). 2010	60	NR	NR	60-80% 1Rmáx	NR	NR
DeFreitas <i>et al.</i> (26). 2011	NR	3	8-dic	Punto de falla	2	NR
Dragert & Zehr (27). 2011	25	5	5	Máximo esfuerzo	2	NR
Drummond <i>et al.</i> (28). 2014	NR	4	8-10	NR	2	NR
Simão <i>et al.</i> (29). 2012	NR	2, 3 y 4	12, 10 y 3	5-15Rmáx	NR	NR
Erskine <i>et al.</i> (30). 2010	NR	4	10	80% 1Rmáx	2	NR
Erskine <i>et al.</i> (31). 2010	NR	4	10	80%	2	NR
Erskine <i>et al.</i> (32). 2012	NR	2-mar	8-12	1Rmáx	2	NR
Erskine <i>et al.</i> (33). 2014	NR	2-3	NR	8-10Rmáx	2	NR
Griffin <i>et al.</i> (34). 2009	NR	NA	NA	12% MVC	NR	NR
Hanson <i>et al.</i> (35). 2009	NR	1-5	5-20	50% 1Rmáx o 5Rmáx	0.5-3	NR
Ho <i>et al.</i> (36). 2014	NR	3	10	10Rmáx	2	NR
Karavirta <i>et al.</i> (37). 2013	NR	5-12	12-20/5-12/5-8	40-85%	NR	NR
Kidgell & Pearce (38). 2010	NR	6	10	RMV	3	NR
Lambert <i>et al.</i> (39). 2015	NR	4	8-12	60-75% 1Rmáx	1.5	NR
Lee <i>et al.</i> (40). 2009	NR	4	8	70-85% 1Rmáx	NR	NR
Lee <i>et al.</i> (41). 2009	NR	4	10	Esfuerzo máximo	2-3	NR
Lovell <i>et al.</i> (42). 2010	NR	3	6-10	70-90% 1Rmáx	NR	NR
Lowndes <i>et al.</i> (43). 2009	45-60	3	12, 8 y 6	6-12Rmáx	2	NR
MacKenzie <i>et al.</i> (44). 2010	NR	2-5	6-12	NR	2	NR
Moghadasi & Siavashpour (45). 2013	50-60	4	8-12	65-80% 1Rmáx	NR	NR
Ogasawara <i>et al.</i> (46). 2011	NR	3	10	75% 1Rmáx	2-3	NR
Okamoto <i>et al.</i> (47). 2009	NR	1	8-10	NR	NR	NR
Okamoto <i>et al.</i> (48). 2011	NR	5	10	50% 1Rmáx	0.5	NR
Onambélé-Pearson <i>et al.</i> (49). 2010	NR	NR	NR	44% o 80% 1Rmáx	NR	NR
Osawa & Oguma (50). 2013	60	2-3	NR	Sin peso	1	NR
Patterson & Ferguson (51). 2011	NR	3	Punto de falla	25% 1Rmáx	1	NR
Peterson <i>et al.</i> (52). 2011	45-60 min	3	12, 8 y 6	6-12Rmáx	NR	NR
Pinto <i>et al.</i> (15). 2014	NR	2-3	12-15	No específica	2	NR
Prestes <i>et al.</i> (53). 2009	50	3	6-14	Rmáx	1-2	NR
Sampson <i>et al.</i> (54). 2013	NR	4	12-15	50 - 85% Rmáx	NR	NR
Santo <i>et al.</i> (55). 2010	NR	3	10-12	50% 1Rmáx	2	NR

Continúa en la siguiente página.

Autor / año	Duración de la sesión (minutos)	Número de sets	Número de repeticiones	Intensidad del entrenamiento	Tiempo de descanso entre sets (minutos)	Tiempo de recuperación (minutos)
Scharhag <i>et al.</i> (56). 2014	NR	2	16 a 20	64-71% 1Rmáx	1	NR
Sedliak <i>et al.</i> (57). 2009	NR	2-4	6-12 o 1-8	40 al 80% 1Rmáx	NR	NR
Shaw <i>et al.</i> (58). 2009	22 min	3	15	60% 1Rmáx	NR	5
Shimose <i>et al.</i> (59). 2011	NR	1	30	70% MVC	No aplica	NR
Stock & Thompson (60). 2014	NR	5-6	5	Máxima carga	3	NR
Tanimoto <i>et al.</i> (61). 2009	NR	3	NR	60% o 90% 1Rmáx	1	NR
Tapp & Signorile (62). 2014	NR	1-3mar	12	50-60% 1Rmáx	NR	5
Vanni <i>et al.</i> (63). 2010	70 a 90 min	3	20 a 8	18-6	1 o 2	NR
Vila-Chã <i>et al.</i> (64). 2010	NR	3-4abr	oct-18	60-75% 1Rmáx	2	NR
Vila-Cha <i>et al.</i> (65). 2012	NR	3	13-18	65-70% 1Rmáx	NR	NR
Walsh <i>et al.</i> (66). 2009	45-60	3	12, 8 y 6	65-90% 1Rmáx	2	NR
Williams <i>et al.</i> (67). 2011	NR	4	8-12dic	60% 1Rmáx	NR	NR
Zoeller <i>et al.</i> (68). 2009	45 - 60	3	6-12-jun	65-90% 1Rmáx	NR	NR

NR: no registra; Rmáx: repetición máxima; MVC: contracción máxima voluntaria.
Fuente: Elaboración propia.

Categorías de análisis del contenido

Para dar claridad sobre los principales hallazgos de la presente revisión sistemática, se presentan las categorías y respectivos resultados de la siguiente manera:

Nivel de actividad física: 29% de los estudios incluyó sujetos sedentarios, 0% moderadamente activos, 10% físicamente activos, 4% recreacionalmente activos y 72% sedentarios.

Intervención empleada: los métodos y programas de entrenamiento presentan una elevada variabilidad; sin embargo, existen factores comunes a su diseño como el uso de máquinas de gimnasio para trabajo muscular global y específico y el estudio centrado en la musculatura de miembros superiores o inferiores, de forma bilateral y unilateral, desconociendo en este último caso el efecto del entrenamiento cruzado. Solo en uno de los estudios se analizó el efecto del orden del entrenamiento y el efecto sobre la musculatura agonista/antagonista. Considerando los dos aspectos mencionados, el principal hallazgo es el uso común de un método de entrenamiento ondulatorio que orienta su trabajo al incremento progresivo de la carga y a la disminución proporcional de repeticiones, más no de las series.

Variables utilizadas para la medición de la fuerza muscular: la resistencia máxima dinámica (55% de los estudios seleccionados) y la contracción máxima voluntaria (42% de los estudios seleccionados) son las variables de mayor control de cara a medir los efectos del entrenamiento de la fuerza sobre el sistema neural y muscular.

Duración del estudio en semanas: existe un alto nivel de heterogeneidad metodológica, ya que se encontraron 19 periodos de tiempo utilizados; el de mayor repetitividad fue el de 12 semanas (20% de los estudios).

Comparación: el 42% de los estudios utilizaron grupo control y el 32%, grupos de comparación para evaluar el efecto de diferentes intervenciones o suplementos nutricionales sobre el sistema neuromuscular. El 26% de los estudios no utilizó ningún tipo de control o evaluación, lo que se justificó en algunos casos por el uso

del control de miembro contralateral no entrenado, pero sin tener en cuenta los efectos del entrenamiento cruzado.

Frecuencia semanal del ejercicio: a pesar de la heterogeneidad de las características del protocolo en entrenamiento, se destaca que las frecuencias de aplicación de las sesiones con mayores beneficios se encuentran entre 2 y 3 veces por semana (29-53% de los estudios analizados).

Duración de la sesión: no es posible establecer la duración promedio de una sesión de entrenamiento muscular porque en el 76% de los casos no fue reportada esta variable dentro de la descripción metodológica de los estudios.

Número de series: sin importar el protocolo de entrenamiento desarrollado en cada uno de los experimentos, se encontró como factor común el uso promedio de entre 3 y 4 series.

Número de repeticiones: en 27 de los 50 estudios se presentó fluctuación del número de repeticiones tanto en forma ascendente como descendente. En el primer caso no se presentó variación de la intensidad del entrenamiento y en el segundo se incrementó de forma gradual la intensidad del ejercicio.

Intensidad del entrenamiento: en promedio, los programas de entrenamiento estudiados utilizaron una intensidad para la ejecución de los ejercicios entre 50% y 80% de 1Rmáx, es decir cargas que van de nivel bajo ($\leq 60\%$) a moderado de intensidad (60-80%).

Intervalos de descanso: el 60% de los estudios utiliza entre 1 y 3 minutos de descanso entre series.

Recuperación: en 2 de los 49 estudios revisados se hizo referencia al tiempo requerido para la recuperación muscular después del entrenamiento de fuerza; en ambos artículos se utilizó un periodo de 5 minutos como intervalo de descanso entre ejercicios.

Muestra de población utilizada: debido a que en el 96% de los estudios seleccionados no se utilizó una metodología estadística para la selección de una muestra representativa de la población, no es posible extrapolar los resultados obtenidos a una población en particular. La proporción de sujetos utilizados como muestra para los experimentos de los artículos seleccionados oscila, en su mayoría, entre 10 y 30 sujetos, es decir, el 62% del total de los estudios; solo

el 2% de las investigaciones utiliza una muestra representativa de la población (>500 individuos).

Género de los sujetos de estudio: el 38% de los estudios analizados tiene como sujetos de estudio al género masculino, seguido de cerca con 32% los experimentos con muestra poblacional mixta; continúa en menor medida el estudio en mujeres con 22% y en el que no se especifica el género de los sujetos con 8%.

Riesgo de sesgo en los estudios: el 57% de los estudios utilizó un método de aleatorización para la asignación de los sujetos, bien fuera a un grupo experimental en particular o a un grupo control; solo uno de los estudios explicó el método de randomización utilizado y ninguno hizo referencia al uso o no del método de enmascaramiento u ocultación de la secuencia de aleatorización. No se hizo claridad sobre si los evaluadores se mantuvieron ciegos frente al tratamiento recibido por cada sujeto de estudio tanto en la evaluación inicial como final, esto generó que los investigadores sobreestimaran el efecto de las intervenciones hasta en un 40% (19).

Nivel de evidencia y de fuerza: en vista de que ningún artículo fue calificado con nivel de evidencia 1++ (58% fue clasificado entre los niveles de evidencia 1+ y 1- y el 42% entre los niveles 2++ y 2-) y que tan solo 24% obtuvo como resultado final un nivel de fuerza de grado A (76% fue clasificado entre los niveles de B y C), se evidencia un alto riesgo de sesgo en el proceso metodológico de los artículos seleccionados (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Nivel de evidencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Nivel de evidencia	Número de artículos	Porcentaje
1++	0	0%
1+	12	24%
1-	16	33%
2++	2	4%
2+	14	29%
2-	5	10%
3	0	0%
4	0	0%
Total	49	100%

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 6. Nivel de fuerza de las recomendaciones de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Nivel de fuerza	Número de artículos	Porcentaje
A	12	24.48%
B	20	40.81%
C	17	34.69%
Total	49	100%

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

A pesar de que el sedentarismo se constituye como el cuarto factor de riesgo cardiovascular a nivel mundial y representa el 9% de las muertes prematuras, tan solo el 29% de la muestra de los artículos seleccionados estudió el efecto del entrenamiento de fuerza sobre sujetos sedentarios. Además, se evidenció que los parámetros de evaluación para determinar si un sujeto es sedentario, no entrenado o

activo recreativamente difieren entre los artículos analizados, lo que genera problemas a la hora de generalizar esos resultados.

Los estudios incluidos describen que existen efectos positivos sobre el sistema neuromuscular como resultado de un entrenamiento de fuerza, lo cual da cuenta de la adaptabilidad y plasticidad del tejido neuronal y muscular. Lo anterior permite contar con una alta gama de herramientas metodológicas al momento de plantear los objetivos de la prescripción de la actividad física; sin embargo, se debe tener precaución con la aplicación de los protocolos expuestos en cada uno de estos artículos, ya que en su mayoría no exponen cómo influye el efecto cruzado, la coordinación de intramuscular, la velocidad del movimiento y los tiempos de intervalo o descanso entre ejercicios, factores cruciales al momento de diseñar un protocolo de intervención.

Respecto a las categorías de los resultados, a continuación se discuten los hallazgos:

Duración de la sesión, intervalos de descanso y tiempo de recuperación

Llama la atención que no se considere como factor fundamental en la prescripción de ejercicio la duración de la sesión de entrenamiento, ya que esto implica dejar a la deriva el control sobre la velocidad de contracción o movimiento de un segmento corporal, así como los tiempos de descanso entre series, repeticiones y ejercicios, factores que se relacionan directamente con el tipo de fibra muscular. Los estudios que reportan el tiempo de descanso entre series o repeticiones también dejan de controlar la velocidad del movimiento corporal, así como la duración total de la sesión.

Recomendación general: seguir las normas internacionales de 150 minutos de práctica de actividad física centrada en el componente muscular para sujetos principiantes y aumentar a 250 minutos para practicantes de nivel intermedio y experto acorde a lo que se viene sugiriendo en las guías y recomendaciones internacionales (69).

Fuerza de la evidencia: 57% de los estudios soportaron la recomendación con niveles de evidencia 1+ y 1-.

Intensidad

De acuerdo a la revisión sistemática, se estableció que la mayoría de las actividades básicas cotidianas se desarrollan con un grado de fuerza submáxima, lo que significa que la intensidad del entrenamiento promedio para un programa de fortalecimiento está entre 50% y 80% de 1Rmáx; esto explicaría los niveles de intensidad seleccionados para el entrenamiento de la población sedentaria o no entrenada, ya que lo que se busca para este tipo de población es un acondicionamiento físico que permita mantener y elevar la salud y la calidad de vida. Además, se pudo establecer que el incremento de carga es progresivo, lo cual garantizó adaptaciones significativas a nivel neural y estructural.

Recomendación general: diseñar los programas de actividad física sobre intensidades entre el 50% y el 80% (moderada-alta intensidad) para favorecer la obtención de resultados positivos sobre la funcionalidad donde se resalta el mantenimiento e incremento de la masa magra muscular, el mejoramiento de los patrones de activación agonista-antagonista, el incremento de las expresiones de tensión muscular, entre otros parámetros.

Fuerza de la evidencia: 58% de estudios soportan la recomendación con niveles de evidencia entre 1+, 1-, 2++ y 2-.

Frecuencia semanal del ejercicio, número de series y repeticiones

La presente revisión sistemática evidenció que el entrenamiento de fuerza se debe realizar con una frecuencia de 2 a 3 veces por semana, distribuyendo el volumen de entrenamiento por cada ejercicio entre 3 y 4 series, cada uno con un número de repeticiones inversamente proporcionales a la intensidad utilizada; esta nunca debe ser <5 repeticiones por ejercicio y por grupo muscular.

Recomendación general: ajustar las 2-3 sesiones por semana con una suma total de las sesiones que oscile entre 150 y 250 minutos acogiéndose las guías y recomendaciones internacionales (69,70).

Fuerza de la evidencia: 57% de los estudios soportan la recomendación con niveles de evidencia 1+ y 1-.

Duración de la intervención

La heterogeneidad del tiempo de duración del entrenamiento de fuerza no permitió establecer cuál es la intervención mínima para evidenciar cambios neuronales y estructurales; sin embargo, sí permitió establecer que desde la primera sesión de entrenamiento, incluso desde la familiarización, se comienzan a presentar adaptaciones neuronales y estructurales, lo que lleva a medir la efectividad del entrenamiento durante las primeras 2 a 3 semanas de intervención con herramientas de valoración no relacionadas con la evaluación de la masa muscular o el área transversal muscular.

Recomendación general: resaltar que la fuerza muscular puede incrementar de forma significativa desde la primera semana de entrenamiento y que periodos adicionales potencian dicho cambio por adaptaciones de la función neural y el área de sección transversal muscular. Considerando los estudios analizados, los beneficios podrían agruparse en inmediatos, a mediano y largo plazo; de hecho, solo una sesión de actividad física altera la síntesis proteica manteniendo sus valores elevados hasta 24 horas pos sesión (71), un fenómeno que se suma entre sesiones y el total de duración del programa para modificar positiva o significativamente la fuerza (4-6 semanas) y la masa magra muscular (12-24 semanas) (72).

Fuerza de la evidencia: 20% de los estudios soportan la recomendación general con nivel de evidencia 1+.

Género y edad de los sujetos de estudio

Se encontró que los efectos del entrenamiento de fuerza en población femenina sedentaria o no entrenada representan un vacío de conocimiento, ya que en su mayoría los estudios se concentraron en la población masculina o mixta.

Recomendación general: es necesario analizar los efectos de los programas de entrenamiento de fuerza sobre diferentes componentes de la funcionalidad por edades de maduración y desarrollo y por género y raza. De manera particular, se sugiere revisar un factor no mencionado en los estudios analizados relacionado a la adherencia por género, ya que diversos componentes motivacionales podrían explicar las diferencias de participación y compromiso por género y edad, algo que invita a evaluar aspectos aplicativos de los programas sin perder el objetivo fundamental para el cual son diseñados, pues estos están relacionados al mantenimiento y preservación de la calidad funcional.

Fuerza de la evidencia: 22% de los estudios no contaron con la participación de mujeres.

Edad de los sujetos de estudio

Los estudios que cumplieron con todos los criterios para el desarrollo de una revisión sistemática de alta calidad fueron aquellos que analizaban adultos jóvenes, quizás por el menor riesgo de lesiones osteoneuromusculares en este tipo de población sedentaria.

Recomendación general: la preservación y el mejoramiento de la función neuromuscular entre adultos jóvenes y sujetos de edad media son necesarios como mecanismos de protección temprana a fallos, accidentes, caídas, traumas y fracturas donde una de las causas está estrechamente ligada a la pérdida de fuerza y masa magra muscular. En ese sentido, es importante diferenciar aspectos propios de las variables de programación (intensidad, volumen, recuperación, velocidad de ejecución, frecuencia de práctica, entre otros) y contenidos por edad y género, nivel de actividad física, entre otras variables, a fin de proteger la salud e integridad de los participantes, así como garantizar adaptaciones positivas sobre la salud.

Análisis cualitativo de las características metodológicas

No toda la evidencia científica que estudia el efecto del entrenamiento de fuerza sobre el sistema neuromuscular tiene la robustez metodológica requerida para soportar el desarrollo de protocolos de entrenamiento orientados a la obtención de efectos positivos sobre el movimiento corporal humano; por esto, es pertinente realizar la evaluación de la calidad metodológica de los estudios experimentales que analizan dicho fenómeno de cara a evitar decisiones profesionales basadas en experimentos sesgados y con un alto grado de error.

Recomendación general: el proceso de diseño, control e implementación de programas de entrenamiento centrados en la función neuromuscular con transferencia a la funcionalidad general requiere de la incorporación de unos parámetros comunes mínimos que permitan replicar dichas prácticas y asegurar los mejores resultados. Si bien hay evidencia de base que es coherente con las guías y recomendaciones internacionales, es claro que la posibilidad de replicar dichas experiencias queda anulada por la mala aplicación o el desconocimiento de aspectos metodológicos clave.

Fuerza de la evidencia: el 58% de los estudios revisados son metodológica y procedimentalmente coherentes con lo sugerido en las guías y recomendaciones internacionales; el 42% restante presenta fallos o vacíos metodológicos parciales que incrementan la incertidumbre frente al desenlace descrito.

A modo de síntesis general, las limitaciones metodológicas de la presente revisión sistemática pueden ser agrupadas así: a) el idioma inglés fue el único lenguaje utilizado para el rastreo de la información; b) no se buscó literatura gris ni se verificaron los trabajos referenciados en cada artículo; c) la revisión se centró en estudios de corte experimental y cuasi experimental; d) no se consideraron las investigaciones con diseño exploratorio, descriptivo, correlacional u observacional; e) no se evaluó el efecto global de cada variable, pues el objetivo del trabajo se centró en la determinación de parámetros de programación comunes a todo tipo de entrenamiento de fuerza, y f) solo se seleccionaron artículos de los últimos cinco años.

Si bien las características metodológicas descritas son de vital importancia para configurar la validez interna de un estudio, se debe destacar que más del 70% de los artículos seleccionados presentaron solidez metodológica en áreas como la similitud de los grupos de estudio al inicio y al final del ensayo y el análisis estadístico utilizado.

Lo anterior permitió obtener calificaciones del nivel de evidencia ≥ 1 - y de fuerza $\geq C$, suficientes para orientar con precaución programas de intervención dirigidos a la capacidad-fuerza y para establecer, por un lado, áreas de incertidumbre que deben ser exploradas y, por el otro, potenciales errores sistemáticos de los investigadores que ponen en riesgo la salud de los practicantes.

Conclusiones

Los estudios clasificados con nivel 1+/1- (58%) permiten establecer efectos positivos de los entrenamientos centrados en el sistema neuromuscular sobre calidad y economía del movimiento evaluadas a través de pruebas de resistencia máxima dinámica o contracción máxima voluntaria, con rutinas aplicadas entre 2 y 3 días a la semana, de mínimo 12 semanas de duración, con intensidades entre 50% y 80% respecto al esfuerzo máximo y con tiempos totales semanales de mínimo 150 minutos.

No obstante, es evidente que en una parte importante de la información científica circulante se detectan errores metodológicos que se suman a los errores sistemáticos (cometidos por los investigadores), lo cual incide en la fuerza de los resultados publicados; esto debe ser identificado de forma periódica a fin de no motivar la implementación de programas o prácticas con beneficios dudosos o potencialmente riesgosos para la salud y la calidad de vida del practicante.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*. 1995;273(5):402-7. <http://doi.org/dd9gnc>.
2. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59. <http://doi.org/c6hwt6>.
3. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9). <http://doi.org/cpr9>.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23. <http://doi.org/c945zg>.
5. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769-74. <http://doi.org/chkwvx>.
6. Wang J, Leung KS, Chow SK, Cheung WH. Inflammation and age-associated skeletal muscle deterioration (sarcopenia) *J Orthop Translat*. 2017;10:94-101. <http://doi.org/gdcnsj>.
7. Hamilton MT. The role of skeletal muscle contractile duration throughout the whole day: reducing sedentary time and promoting universal physical activity in all people. *J Physiol*. 2018;596(8):1331-40. <http://doi.org/cpsc>.
8. Pedersen BK. The disease of physical inactivity - and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol*. 2008;587(Pt 23):5559-68. <http://doi.org/bgwsft>.
9. Handschin C. Peroxisome proliferator-activated Receptor-gamma coactivator-1alpha in muscle link metabolism to inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(12):1139-43. <http://doi.org/bx5cx4>.
10. Candari CJ, Cylus J, Nolte E. Assessing the economic costs of unhealthy diets and low physical activity. An evidence review and proposed framework. London: World Health Organization; 2017.
11. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29. <http://doi.org/f2fthh>.
12. Vidt ME, Daly M, Miller ME, Davis CC, Marsh AP, Saul KR. Characterizing upper limb muscle volume and strength in older adults: a comparison with young adults. *J Biomech*. 2012;45(2):334-41. <http://doi.org/ftpmn>.
13. Doheny EP, McGrath D, Ditroilo M, Mair JL, Greene BR, Caulfield B, et al. Effects of a low-volume, vigorous intensity step exercise program on functional mobility in middle-aged adults. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(8):1748-57. <http://doi.org/f44fx4>.
14. Walker S, Peltonen H, Avela J, Häkkinen K. Neuromuscular fatigue in young and older men using constant or variable resistance. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(4):1069-79. <http://doi.org/f4qqr2>.
15. Pinto RS, Correa CS, Radaelli R, Cadore EL, Brown LE, Bottaro M. Short-term strength training improves muscle quality and functional capacity of elderly women. *Age*. 2014;36(1):365-72. <http://doi.org/cpsd>.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. <http://doi.org/cw592j>.
17. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.
18. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8(1):2-10. <http://doi.org/cpsf>.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology Checklist 2: Controlled Trials. Edinburgh: SIGN; 2015 [cited 2018 May 16]. Available from: <https://goo.gl/ZXwKaQ>.
20. Abreu JL, Parra-González C, Molina-Arenas EH. El Rol de las Preguntas de Investigación en el Método Científico. *Daena: International Journal of Good Conscience*. 2012;7(1):169-87.
21. Benton MJ, Kasper MJ, Raab SA, Waggener GT, Swan PD. Short-term effects of resistance training frequency on body composition and strength in middle-aged women. *J Strength Cond Res*. 2011;25(11):3142-9. <http://doi.org/bxw67m>.
22. Buresh R, Berg K, French J. The effect of resistive exercise rest interval on hormonal response, strength, and hypertrophy with training. *J Strength Cond Res*. 2009;23(1):62-71. <http://doi.org/exhfmn>.
23. Cannon J, Marino FE. Early-phase neuromuscular adaptations to high-and low-volume resistance training in untrained young and older women. *J Sports Sci*. 2010;28(14):1505-14. <http://doi.org/cfmr8t>.
24. Ciolac EG, Garcez-Leme LE, Greve JM. Resistance exercise intensity progression in older men. *Int J Sports Med*. 2010;31(6):433-8. <http://doi.org/b8d9v4>.

25. Cotofana S, Ring-Dimitriou S, Hudelmaier M, Himmer M, Wirth W, Sanger AM, *et al.* Effects of exercise intervention on knee morphology in middle-aged women: A longitudinal analysis using magnetic resonance imaging. *Cells Tissues Organs*. 2010;192(1):64-72. <http://doi.org/cjz3t2>.
26. DeFreitas JM, Beck TW, Stock MS, Dillon MA, Kasishke PR. An examination of the time courses of training-induced skeletal muscle hypertrophy. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(11):2785-90. <http://doi.org/fss2ng>.
27. Dragert K, Zehr EP. Bilateral neuromuscular plasticity from unilateral training of the ankle dorsiflexors. *Exp Brain Res*. 2011;208(2):217-27. <http://doi.org/dxn45p>.
28. Drummond MD, Couto BP, Augusto IG, Rodrigues SA, Szmuchowski LA. Effects of 12 weeks of dynamic strength training with local vibration. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(7):695-702. <http://doi.org/cpsj>.
29. Simao R, Spinetti J, de Salles BF, Matta T, Fernandes L, Fleck SJ, *et al.* Comparison between nonlinear and linear periodized resistance training: hypertrophic and strength effects. *J Strength Cond Res*. 2012;26(5):1389-95. <http://doi.org/f3zr7p>.
30. Erskine RM, Fletcher G, Folland JP. The contribution of muscle hypertrophy to strength changes following resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(6):1239-49. <http://doi.org/cpsj>.
31. Erskine RM, Fletcher G, Hanson B, Folland JP. Whey protein does not enhance the adaptations to elbow flexor resistance training. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(9):1791-800. <http://doi.org/f43vxc>.
32. Erskine RM, Jones DA, Williams AG, Stewart CE, Degens H. Inter-individual variability in the adaptation of human muscle specific tension to progressive resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(6):1117-25. <http://doi.org/fsn479>.
33. Erskine RM, Jones DA, Williams AG, Stewart CE, Degens H. Resistance training increases in vivo quadriceps femoris muscle specific tension in young men. *Acta Physiologica*. 2010;199(1):83-9. <http://doi.org/dthbf>.
34. Griffin L, Painter PE, Wadhwa A, Spirduso WW. Motor unit firing variability and synchronization during short-term light-load training in older adults. *Exp Brain Res*. 2009;197(4):337-45. <http://doi.org/ddngwr>.
35. Hanson ED, Srivatsan SR, Agrawal S, Menon KS, Delmonico MJ, Wang MQ, *et al.* Effects of Strength Training on Physical Function: Influence of Power, Strength, and Body Composition. *J Strength Cond Res*. 2009;23(9):2627-37. <http://doi.org/bh6vqn>.
36. Ho JY, Kuo TY, Liu KL, Dong XY, Tung K. Combining normobaric hypoxia with short-term resistance training has no additive beneficial effect on muscular performance and body composition. *J Strength Cond Res*. 2014;28(4):935-41. <http://doi.org/cpsm>.
37. Karavirta L, Costa MD, Goldberger AL, Tulppo MP, Laaksonen DE, Nyman K, *et al.* Heart Rate Dynamics after Combined Strength and Endurance Training in Middle-Aged Women: Heterogeneity of Responses. *PLoS One*. 2013;8(8):72664. <http://doi.org/f5f3mj>.
38. Kidgell DJ, Pearce AJ. Corticospinal properties following short-term strength training of an intrinsic hand muscle. *Hum Mov Sci*. 2010;29(5):631-41. <http://doi.org/bg69v7>.
39. Lambert BS, Shimkus KL, Fluckey JD, Riechman SE, Greene NP, Cardin JM, *et al.* Anabolic responses to acute and chronic resistance exercise are enhanced when combined with aquatic treadmill exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(3):E192-E200. <http://doi.org/f6zs8c>.
40. Lee M, Gandevia SC, Carroll TJ. Short-term strength training does not change cortical voluntary activation. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):1452-60. <http://doi.org/cwzgnv>.
41. Lee M, Gandevia SC, Carroll TJ. Unilateral strength training increases voluntary activation of the opposite untrained limb. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(4):802-8. <http://doi.org/cvrg92>.
42. Lovell DI, Cuneo R, Gass GC. The effect of strength training and short-term detraining on maximum force and the rate of force development of older men. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(3):429-35. <http://doi.org/d22r33>.
43. Lowndes J, Carpenter RL, Zoeller RF, Seip RL, Moyna NM, Price TB, *et al.* Association of age with muscle size and strength before and after short-term resistance training in young adults. *J Strength Cond Res*. 2009;23(7):1915-20. <http://doi.org/fbdqdr>.
44. MacKenzie SJ, Rannelli LA, Yurchevich JJ. Neuromuscular adaptations following antagonist resisted training. *J Strength Cond Res*. 2010;24(1):156-64. <http://doi.org/c858rm>.
45. Moghadasi M, Siavashpour S. The effect of 12 weeks of resistance training on hormones of bone formation in young sedentary women. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(1):25-32. <http://doi.org/f4jxg4>.
46. Ogasawara R, Yasuda T, Sakamaki M, Ozaki H, Abe T. Effects of periodic and continued resistance training on muscle CSA and strength in previously untrained men. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(5):399-404. <http://doi.org/cgh357>.
47. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Effects of muscle contraction timing during resistance training on vascular function. *J Hum Hypertens*. 2009;23(7):470-78. <http://doi.org/bjfpnm>.
48. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Effect of low-intensity resistance training on arterial function. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(5):743-48. <http://doi.org/cxrq8f>.
49. Onambele-Pearson GL, Breen L, Stewart CE. Influence of exercise intensity in older persons with unchanged habitual nutritional intake: skeletal muscle and endocrine adaptations. *Age*. 2010;32(2):139-53. <http://doi.org/c2nmf8>.
50. Osawa Y, Oguma Y. Effects of resistance training with whole-body vibration on muscle fitness in untrained adults. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(1):84-95. <http://doi.org/bk7bz9>.
51. Patterson SD, Ferguson RA. Enhancing strength and postocclusive calf blood flow in older people with training with blood-flow restriction. *J Aging Phys Act*. 2011;19(3):201-13. <http://doi.org/f3wgcm>.
52. Peeterse G, Dobson AJ, Deeg DJ, Brown WJ. A life-course perspective on physical functioning in women. *Bull World Health Organ*. 2013;91(9):661-70. <http://doi.org/f5gbxx>.
53. Prestes J, Shigemoto G, Botero JP, Frollini A, Dias R, Leite R, *et al.* Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J Sports Sci*. 2009;27(14):1607-15. <http://doi.org/dxxtt3>.
54. Sampson JA, McAndrew D, Donohoe A, Jenkins A, Groeller H. The effect of a familiarization period on subsequent strength gain. *J Sports Sci*. 2013;31(2):204-11. <http://doi.org/cpsx>.
55. Santos E, Rhea MR, Simao R, Dias I, Salles BF, Novaes J, *et al.* Influence of moderately intense strength training on flexibility in sedentary young women. *J Strength Cond Res*. 2010;24(11):3144-9. <http://doi.org/bcx7x2>.
56. Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Morsch A, *et al.* Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(9):1736-43. <http://doi.org/f6fq9v>.
57. Sedlak M, Finni T, Cheng S, Lind M, Hakkinen K. Effect of time-of-day-specific strength training on muscular hypertrophy in men. *J Strength Cond Res*. 2009;23(9):2451-7. <http://doi.org/bfz2z4>.
58. Shaw BS, Shaw I, Brown G. Comparison of resistance and concurrent resistance and endurance training regimes in the development of strength. *J Strength Cond Res*. 2009;23(9):2507-14. <http://doi.org/d9zhzx>.
59. Shimose R, Matsunaga A, Muro M. Effect of submaximal isometric wrist extension training on grip strength. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(3):557-65. <http://doi.org/fnbv5p>.

60. **Stock MS, Thompson BJ.** Sex comparisons of strength and coactivation following ten weeks of deadlift training. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14(3):387-97.
61. **Tanimoto M, Arakawa H, Sanada K, Miyachi M, Ishii N.** Changes in muscle activation and force generation patterns during cycling movements because of low-intensity squat training with slow movement and tonic force generation. *J Strength Cond Res.* 2009;23(8): 2367-76. <http://doi.org/b9vt7j>.
62. **Tapp LR, Signorile JF.** Efficacy of WBV as a modality for inducing changes in body composition, aerobic fitness, and muscular strength: a pilot study. *Clin Interv Aging.* 2014;9:63-72. <http://doi.org/cps2>.
63. **Vanni AC, Meyer F, da Veiga AD, Zanardo VP.** Comparison of the effects of two resistance training regimens on muscular and bone responses in premenopausal women. *Osteoporos Int.* 2010;21(9):1537-44. <http://doi.org/czmzxs>.
64. **Vila-Chã C, Falla D, Farina D.** Motor unit behavior during submaximal contractions following six weeks of either endurance or strength training. *J Appl Physiol (1985).* 2010;109(5):1455-66. <http://doi.org/dz5hd3>.
65. **Vila-Chã C, Falla D, Correia M V, Farina D.** Changes in H reflex and V wave following short-term endurance and strength training. *J Appl Physiol (1985).* 2012;112(1):54-63. <http://doi.org/cvcsr9>.
66. **Walsh S, Kelsey BK, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Gordon PM, Moyna NM, et al.** CNTF 1357 G -> A polymorphism and the muscle strength response to resistance training. *J Appl Physiol (1985).* 2009;107(4):1235-40. <http://doi.org/bfcd6t>.
67. **Williams AD, Almond J, Ahuja KD, Beard DC, Robertson IK, Ball MJ.** Cardiovascular and metabolic effects of community based resistance training in an older population. *J Sci Med Sport.* 2011;14(4): 331-7. <http://doi.org/d9bwsz>.
68. **Zoeller RF, Angelopoulos TJ, Thompson BC, Wenta MR, Price TB, Thompson PD, et al.** Vascular remodeling in response to 12 wk of upper arm unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(11):2003-8. <http://doi.org/bcgdp8>.
69. World Health Organization. A guide for population-based approaches to increasing levels of physical activity: implementation of the WHO global strategy on diet, physical activity and health. Geneva WHO; 2007.
70. **Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE, Wolfe RR.** Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 1):E99-107. <http://doi.org/cps3>.
71. **Gibala MJ, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Stauber WT, Elorriaga A.** Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1995;78(2):702-8. <http://doi.org/cps4>.
72. **Kraemer WJ, Ratamess NA.** Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.* 2005;35(4):339-61. <http://doi.org/ccns8g>.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63970>

Función pulmonar, capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Revisión de la literatura

Pulmonary function, functional capacity and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Literature review

Recibido: 10/04/2017. Aceptado: 16/08/2017.

Karin Villarroel-Bustamante¹ • Daniel Alejandro Jérez-Mayorga² • Christian Campos-Jara² • Pedro Delgado-Floody³ • Iris Paola Guzmán-Guzmán⁴

¹ Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schütz Schroeder - Servicio de Medicina Física y Rehabilitación - Puerto Montt - Chile.

² Universidad Andres Bello - Sede Santiago - Facultad de Ciencias de la Rehabilitación - Santiago de Chile - Chile.

³ Universidad de La Frontera - Facultad de Educación, Ciencias Sociales y Humanidades - Pedagogía en Educación Física, Deportes y Recreación - Temuco - Chile.

⁴ Universidad Autónoma de Guerrero - Facultad de Ciencias Químico Biológicas - Chilpancingo - México.

Correspondencia: Daniel Alejandro Jerez-Mayorga. Facultad de Ciencias de la Rehabilitación, Universidad Andrés Bello. Fernández Concha 700, edificio C5, piso 4, oficina de decanatura. Teléfono: +56 2 26618550. Santiago de Chile. Chile. Correo electrónico: daniel.jerez@unab.cl.

| Resumen |

Introducción. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es un tipo de enfermedad intersticial, crónica y progresiva que suele manifestarse con disnea y deterioro progresivo de la tolerancia al ejercicio y a las actividades de la vida diaria, llegando a comprometer el nivel psicológico y la interacción social.

Objetivos. Seleccionar y sintetizar información acerca de la respuesta de la capacidad funcional, la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con FPI luego de ser sometidos a un programa de rehabilitación pulmonar.

Materiales y métodos. Revisión de la literatura desde 2000 a 2016, utilizando las bases de datos PubMed y ScienceDirect.

Resultados. Se seleccionaron 10 ensayos clínicos randomizados. Se observó tendencia al aumento significativo en la distancia recorrida en test de marcha de 6 minutos. Respecto a la función pulmonar, los resultados variaron entre las poblaciones estudiadas. En la calidad de vida relacionada con la salud se observó mejora en los pacientes sometidos a rehabilitación, pero los niveles de disnea mostraron resultados discordantes.

Conclusión. Se evidenciaron beneficios en términos de capacidad funcional y calidad de vida relacionada con la salud, pero los estudios siguen siendo escasos y con poblaciones pequeñas; los efectos de los programas de rehabilitación no se mantienen a los 6 meses de evaluación post-entrenamiento.

Palabras clave: Ejercicio; Rehabilitación; Fibrosis (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial, chronic and progressive disease that usually appears with dyspnea and progressive deterioration of exercise tolerance and activities of daily living, compromising psychological well-being and social interaction.

Objectives: To select and summarize information about functional capacity response, pulmonary function and health-related quality of life in patients with IPF after being subjected to a pulmonary rehabilitation program.

Materials and methods: Literature review from 2000 to 2016, using the PubMed and ScienceDirect databases.

Results: 10 randomized clinical trials were selected. A tendency to a significant increase in the distance traveled in the 6-minute walk test was found. Regarding pulmonary function, results were variable among the studied populations. Quality of life related to health improvement was observed in all patients undergoing rehabilitation, but dyspnea levels showed discordant results.

Conclusion: The trials show benefits in terms of functional capacity and health-related quality of life; however, studies are still scarce, done on small populations, and the effects of rehabilitation programs are not sustained 6 months after post-training evaluation.

Keywords: Exercise; Rehabilitation; Fibrosis (MeSH).

Villarroel-Bustamante K, Jérez-Mayorga DA, Campos-Jara C, Delgado-Floody P, Guzmán-Guzmán IP. Función pulmonar, capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Revisión de la literatura. *Rev. Fac. Med.* 2018;66(3):411-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63970>.

Villarroel-Bustamante K, Jérez-Mayorga DA, Campos-Jara C, Delgado-Floody P, Guzmán-Guzmán IP. [Pulmonary function, functional capacity and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Review]. *Rev. Fac. Med.* 2018;66(3):411-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63970>.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial, crónica y progresiva, de causa desconocida, que se caracteriza por tener un patrón histológico de neumonía intersticial usual y que se presenta con mayor frecuencia en personas de 50 años o más (1-7). Los pacientes con FPI presentan alteraciones en el estudio de la función pulmonar en mayor grado que otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), además, suelen manifestar disnea, tos generalmente no productiva y deterioro progresivo de la tolerancia al ejercicio y a las actividades de la vida diaria; a su vez, esta limitación física se asocia con compromiso a nivel psicológico y de interacción social (1,8-14). Esta enfermedad, además, se caracteriza por ser la de peor pronóstico dentro de todas las EPI, que presentan una vida media que varía entre 2 y 3 años (15-18).

Tanto para las enfermedades intersticiales en general como para la fibrosis pulmonar en específico, las opciones de tratamiento son limitadas y no han demostrado grandes mejoras a nivel de supervivencia y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (15,19,20), a excepción del trasplante de pulmón, que tiene favorable supervivencia a largo plazo si se compara con otras enfermedades; hasta el momento, esta es la única alternativa, aunque la calidad de la evidencia demostrada es baja (21). Al respecto, Mason *et al.* (22) revelan que la supervivencia no es mayor que la de los pacientes trasplantados por otra causa que no sea FPI.

No existe una fuerte recomendación de rehabilitación pulmonar en pacientes con FPI (23), a pesar de que algunos estudios han demostrado cambios positivos en síntomas y capacidad funcional medidos con el Test de marcha de 6 minutos (6MWT), no existiendo documentación a largo plazo (24,25).

El éxito de la rehabilitación no ha sido identificado con claridad en este tipo de pacientes; algunos estudios han evidenciado, en forma estadística y clínica, mejoras significativas en la capacidad funcional, la disnea y la CVRS de pacientes con EPI de diversas causas (26) y con beneficios más duraderos para aquellos que presentan una enfermedad leve (24,27).

Los síntomas característicos de la FPI permiten que su seguimiento sea a través de mediciones de la capacidad funcional por medio del 6MWT, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF 1), la capacidad vital forzada (CVF) y la difusión de monóxido de carbono (DLCO); la CVRS se mide a través de cuestionarios y evaluación de la disnea (28).

El 6MWT es una prueba práctica, económica y fiable que puede ser realizada en aquellos pacientes que presentan mayor deterioro y que permite, además, informar acerca del pronóstico de la enfermedad; es considerada un predictor de mortalidad (29-32).

La estimación de la función pulmonar, y en específico de la CVF, por medio de espirometría es el mejor predictor de mortalidad en términos de función pulmonar; cuando este valor disminuye suele correlacionarse con la etapa de la enfermedad, la condición funcional y la morbilidad (33-35).

La medición de la CVRS se realiza por medio de cuestionarios como el SF-36 (36) y el Saint George (SGRQ) (37), que ahora cuenta

con una versión específica para FPI denominada SGRQ-I; esta versión es fiable, pero se requieren más estudios para determinar si es más sensible que el SGRQ (38). La evaluación de la disnea es un síntoma que se asocia a la CVRS y a la mortalidad por FPI, por lo que debe ser evaluado constantemente (39).

Se han realizado estudios en relación a los efectos de la rehabilitación pulmonar en pacientes con FPI, pero son escasos, muchos no tienen grupo control y han sido realizados en poblaciones pequeñas o realizan seguimiento solo a corto plazo (36,40-42). De igual forma, son imprecisos y no dejan claro cuáles son los beneficios reales de la rehabilitación en este tipo de pacientes y cuál es la modalidad y dosificación de entrenamiento más adecuada o los efectos a largo plazo de esta.

Considerando estos factores, resulta pertinente realizar una revisión de ensayos aleatorios que permita proporcionar información acerca de los efectos de un programa de rehabilitación y su aplicabilidad clínica.

El objetivo de esta revisión es determinar la efectividad de la rehabilitación pulmonar en la capacidad funcional, la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con FPI luego de ser sometidos a un programa de rehabilitación pulmonar.

Materiales y métodos

Los criterios de elegibilidad seleccionados para las publicaciones fueron: estudios aleatorios randomizados controlados, estudios con participantes diagnosticados con FPI de sexo masculino o femenino con edad superior a los 50 años, estudios publicados entre enero de 2000 y enero de 2016 en idioma inglés o español y estudios con los siguientes tipos de medidas de resultado: capacidad funcional (distancia recorrida en 6MWT), disnea, calidad de vida, DLCO y CVF. Los criterios de exclusión para la selección de los artículos fueron: estudios solo con participantes que padezcan de otra EPI que no sea FPI y estudios que solo realicen evaluación clínica de pacientes y no programas de intervención.

Para la presente revisión se utilizaron las bases de datos PubMed y ScienceDirect y la búsqueda de la literatura se realizó para cada palabra clave y sus posibles combinaciones: “Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, “Lung Diseases, Interstitial”, “Rehabilitation”, “Activities of Daily Living”, “Exercise Therapy”, “Exercise Tolerance”, “Dyspnea/rehabilitation”, “Dyspnea/therapy”, “Quality of Life”, “Walk Test”, “Vital Capacity”, “diffusing capacity for carbon monoxide”. Dos revisores seleccionaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los estudios potencialmente elegibles identificados por la estrategia de búsqueda.

De los 70 estudios encontrados en la búsqueda, 10 cumplieron los requisitos para ser incluidos en la revisión (Figura 1).

Resultados

De acuerdo a la búsqueda realizada, los resultados se agruparon en capacidad funcional, función pulmonar, CVRS y disnea. Las características de los artículos seleccionados se describen en la Tabla 1.

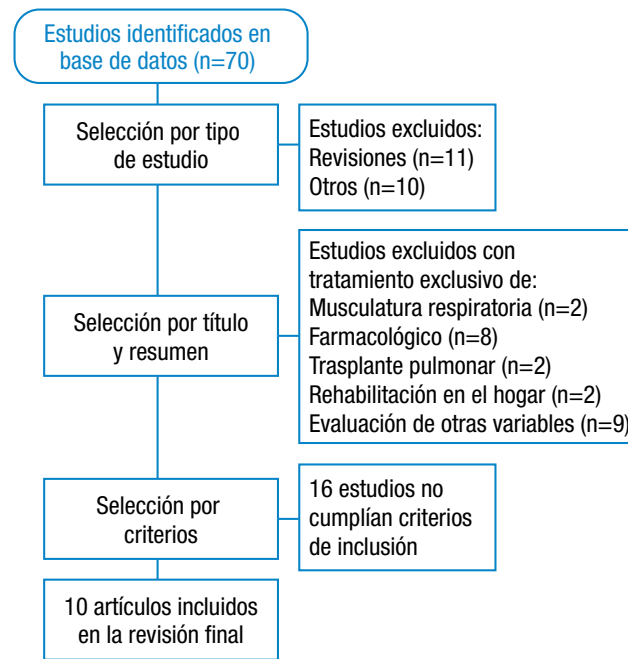


Figura 1. Flujograma de inclusión y exclusión de artículos.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión.

Autor/año	n	Edad (años)	Variables	Programa de rehabilitación pulmonar	Semanas/sesiones
Holland <i>et al.</i> (24) 2012	25 FPI 19 EPD	72.9±6.8	CVF-CPT-DLCO- RVSP-6MWT-CRQ	EA: 80% 6MWT x 30 min ES: EESS/EEII (NE) EH: programa de ejercicios F: 5 veces por semana	8/16
Swigris <i>et al.</i> (42) 2011	21 FPI 56 EPOC	71.5±7.4	CVF-DLCO- 6MWT-SF36.	EA: 60% FCmax x 30 min en TDM o CE ES: pesos libres, bandas elásticas o maquinas (NE) ER: relajación diafragmática y labios fruncidos F: 3 veces por semana	6-8/18
Arizono <i>et al.</i> (43) 2013	53 FPI	69.4±7.4	CVF-VEF1-VEF1/ CVF-DLCO- 6MWT-ICET-TCI- Pimax-Pemax- TECP	EA: 80% PWR del IT x 20 min ES: EEII/EESS (NE), pesos libres, bandas elásticas, maquinas ER: Threshold (30% Pimax) x 15 min F: 2 veces por semana	10/20
Vainshelboim <i>et al.</i> (44) 2014	34 FPI	68.38±6	CVF-VEF1-VEF/ CVF-DLCO-PT- TECP-6MWT- MRC-SGRQ	EAI: primer bloque: 5 min al 50-60% del TECP x 1 min P x 5 rep. en CE / 5 min x 1 min x 5 rep al 70-80% del 6MWT en TDM / intensidad: BORG 3-5 ES: primer bloque: EESS-EEII pesos libres 12 a 15 rep. Intensidad: BORG 3-5. EAI: segundo bloque: 5 min al 60-70% del TECP x 1 min P x 5 rep. en CE / 5 min x 1 min P x 5 rep al 80-90% del 6MWT en TDM / intensidad: BORG 4-6 ES: segundo bloque: EESS-EEII pesos libres 10 a 12 rep. Intensidad: BORG 4-6. F: 2 veces por semana durante 60 min	12/24
Nishiyama <i>et al.</i> (45) 2008	28 FPI	68.1±8.9	CVF-VEF1-VEF1/ CPT- CPT-DLCO- 6MWT-BDI-SGRQ	EA: 80% 6MWT en TDM ES: 20 min; elevaciones de brazo y extensiones de rodilla F: 2 veces por semana	10/20
Jackson <i>et al.</i> (46) 2014	25 FPI	71±6	CVF-VEF1/ CVF-DLCO-PT- VO2max-Pimax- Pemax-6MWT- RVSP-BORG	EA: 20 min TDM al 80% FCM. 10 min CE al 80% FCmax ES: EESS-EEII, 3 series x 15 rep x 15-30 min utilizando bandas elásticas EF: EESS-EEII, 3 series x 30s F: 2 veces por semana	12/24
Vainshelboim <i>et al.</i> (47) 2015	32 FPI	68.8±6	DLCO-TECP- 6MWT-MRC	EAI: primer bloque: 5 min al 50-60% del TECP x 1 min P x 5 rep en CE / 5 min x 1 min x 5 rep. al 70-80% del 6MWT en TDM / intensidad: BORG 3-5 ES: primer bloque: EESS-EEII pesos libres 12-15 rep. Intensidad: BORG 3-5. EAI: segundo bloque: 5 min al 60-70% del TECP x 1 min P x 5 rep en CE / 5 min x 1 min P x 5 rep al 80-90% del 6MWT en TDM. Intensidad: BORG 4-6 ES: segundo bloque: EESS-EEII pesos libres 10-12 rep. Intensidad: BORG 4-6. F: 2 veces por semana durante 60 min	12/24

Continúa en la siguiente página.

Autor/año	n	Edad (años)	Variables	Programa de rehabilitación pulmonar	Semanas/sesiones
Gaunard <i>et al.</i> (48) 2014	21 FPI	71±6	DLCO-TECP-6MWT-MRC	EA: 20 min TDM / 10 min CE al 70-80% FCmax ES: EESS-EELI, 2 series x 10-15 repeticiones con bandas elásticas EH: 2 veces por semana	12/24
Holland <i>et al.</i> (49) 2008	34 FPI 23 EPI	70	CVF-DLCO-CPT-6MWT-VO2-MRC-CRQ	EA: 80% 6MWT x 30 min ES: EESS-EELI (NE) EH: programa de ejercicios F: 5 veces por semana	8/16
Kozu <i>et al.</i> (50) 2011	45 FPI 40 EPOC	67.5±7.8	CVF-VEF1-VEF1/ CVF-CPT-DLCO-6MWT-ICET-BDI-MRC-SF-36-AVD	EA: 50% PWR del ICET x 20 min ES: 3 series x 10 rep de flexión y abducción bilateral de hombros ER: Relajación diafragmática y labios fruncidos F: 2 veces por semana	8/16

n: Numero de sujetos; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; EPI: enfermedades pulmonares intersticiales; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CVF: capacidad vital forzada; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: difusión de monóxido de carbono; CPT: capacidad pulmonar total; VEF1/CPT: relación VEF1/CPT; 6MWT: Test de la marcha 6 minutos; BDI: índice de disnea basal; SGRQ: cuestionario respiratorio St. George; VO₂: consumo de oxígeno; MRC: medical research council; CRQ: Cuestionario de enfermedad respiratoria crónica; ICET: Test de carga constante; SF-36: Cuestionario de salud SF-36; AVD: actividades de la vida diaria; RVSP: presión sistólica del ventrículo derecho; ITT: Test de carga incremental; Pimax: presión inspiratoria; Pemax: presión espiratoria; TECP: Test ejercicio cardiopulmonar; PT: pletismografía; BORG: Escala de disnea de Borg; EA: ejercicio aeróbico; ES: ejercicio sobrecarga; ER: ejercicio respiratorios; EH: ejercicios en el hogar; EF: ejercicios de flexibilidad; EAL: ejercicios aeróbico intervalado; F: frecuencia; TDM: Treadmill; Min: minutos; EESS: extremidades superiores; EELI: extremidades inferiores; NE: no especificado (Grupos musculares, Intensidad, Volumen); PWR: Peak trabajo; CE: cicloergometro; FCmax: frecuencia cardiaca máxima; Rep: repeticiones.
Fuente: Elaboración propia.

Capacidad funcional

De los 70 estudios recuperados en la búsqueda, 10 cumplieron los requisitos de selección y todos incluyeron evaluación de la capacidad funcional a través del 6MWT. Las investigaciones en pacientes con FPI incluyeron entre 20 y 50 sujetos con edades ≥50 años; algunos de ellos incluían pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras EPI. La intervención se realizó durante 8 a 12 semanas, 2 veces por semana con ejercicio aeróbico en cicloergometro o caminata durante 20 a 30 minutos, intensidad entre el 50-60% de la frecuencia cardiaca alcanzada en un test de carga constante o entre el 60-80% de la velocidad obtenida en el 6MWT. Además de ejercicio de sobrecarga para extremidades con banda elástica o pesas libres, se realizaron 2 a 3 series de 10 a 15 repeticiones en progresión, ejercicios de flexibilidad y de respiración. Solo un estudio incluyó evaluación y entrenamiento de la musculatura respiratoria con válvulas Threshold al 30% de la potencia inspiratoria máxima (43).

En el estudio de Vainshelboim *et al.* (44) se realizó entrenamiento aeróbico tipo interválico (5 minutos de ejercicio y 1 minuto de pausa activa con 5 repeticiones) al 50-60% de la frecuencia cardiaca alcanzada en el test de carga constante. Por otra parte, Arizono *et al.* (43) mostraron que el test de carga constante es el mejor instrumento para valorar la capacidad funcional, ya que logra determinar en forma más sensible la capacidad de ejercicio en estos pacientes; asimismo, encontraron aumentos cercanos a 10 minutos en el tiempo de resistencia en comparación a su valor inicial ($p<0.01$). Los 10 estudios restantes utilizaron el 6MWT para evaluar la capacidad funcional.

Siete estudios solo evaluaron sujetos con FPI; de estos, dos revelaron como resultado un aumento en la distancia recorrida en el 6MWT en el grupo sometido a rehabilitación, en comparación con el grupo control ($p<0.01$ y $p<0.05$, respectivamente) (44,45). Sin embargo, en otros estudios no se observaron cambios ($p>0.05$) en la distancia recorrida en el 6MWT tras la intervención para ninguno de los dos grupos (46,47). En la investigación de Gaunard *et al.* (48) no se realizó evaluación final del 6MWT.

La variación en el 6MWT se calculó entre la evaluación inicial y la evaluación al terminar el programa de entrenamiento que fluctuó entre 6 a 12 semanas y, excepto en el estudio realizado por Vainshelboim *et al.* (47) que duró 11 meses, se observó un aumento en

la distancia recorrida en 6MWT en los grupos que fueron sometidos a rehabilitación (43-46,49).

En dos estudios seleccionados se incluyeron pacientes con otras EPI. En el primero no se observaron diferencias en la distancia recorrida al evaluar los resultados del 6MWT en el total de pacientes, pero tras el entrenamiento se observó un aumento de esta distancia en el grupo que fue rehabilitado ($p<0.01$). En el segundo, un análisis más específico, se detalló que los pacientes con FPI lograban menos beneficios en comparación a los pacientes con otras EPI, aunque no de manera significativa (49).

Holland *et al.* (24) compararon sujetos con FPI y con otras EPI; luego de la intervención, ambos grupos aumentaron la distancia recorrida ($p<0.05$), pero entre ellos no hubo diferencia ($p>0.05$). Los resultados no se mantuvieron a los 6 meses.

Otra población comparada con pacientes con FPI fueron los que padecían EPOC. En el estudio de Kozu *et al.* (8) se observó un aumento ($p<0.01$) en la distancia recorrida en el 6MWT, tanto en el grupo de FPI como en el grupo EPOC, con una diferencia entre ambos grupos ($p<0.001$). Sin embargo, datos discordantes fueron demostrados en otro estudio que comparaba las mismas patologías, y en donde el aumento de la distancia recorrida solo se mantuvo para el grupo FPI ($p<0.01$) al comparar la distancia recorrida antes y después del programa de entrenamiento (42).

La tendencia en los resultados fue de un aumento significativo en la distancia recorrida en el 6MWT para todos los pacientes que fueron sometidos a un programa de rehabilitación, tanto para los sujetos con FPI, como para otras EPI y EPOC, aunque la mayoría de las veces en menor grado para los pacientes con FPI. En algunos estudios estas diferencias no fueron significativas ($p>0.05$), salvo en dos estudios que no se evidenció aumento en la distancia recorrida en el 6MWT (46,47).

Función pulmonar

De los 10 estudios seleccionados, todos realizaban evaluación de la función pulmonar. Los exámenes correspondían a espirometría, DLCO y pletismografía. Por medio de la espirometría se evaluó la CVF, el VEF1 y la relación entre ambos VEF1/CVF; con la DLCO se evaluó la capacidad de difusión del monóxido de carbono y con la pletismografía se evaluó la CPT.

Siete estudios evaluaron solo población con FPI; en estos no se observaron diferencias ($p > 0.05$) entre los grupos rehabilitación y control. Además, los valores de CVF, VEF1 y CPT se mantuvieron sin cambios después de la intervención (45), excepto en la investigación de Gaunard *et al.* (48), donde la DLCO tendió a disminuir levemente en el grupo control al compararlo con sus valores basales ($p < 0.05$).

Los estudios de Holland *et al.* (24) y Holland *et al.* (49) incluyeron pacientes con otras EPI; en ninguno de estos se observaron diferencias al inicio en la función pulmonar, pero tras la intervención, se evidenció una disminución de la CVF ($p < 0.05$) sin diferencia significativa entre los grupos. La DLCO se mantuvo constante (24).

Solo dos estudios mostraron beneficios en la función pulmonar. El primero, que además se diferencia de los demás en que incluye en su intervención el entrenamiento aeróbico interválico, provocó aumento solo en CVF ($p < 0.05$) y leve aumento en VEF1 ($p > 0.05$) (44). En el segundo, 11 meses después de la aplicación del programa de rehabilitación los valores disminuyeron o se mantuvieron en sus niveles basales (CVF, CPT y DLCO) ($p > 0.05$) (47).

En otro estudio que compara FPI con pacientes de EPOC se observaron diferencias al inicio entre los grupos ($p < 0.001$) y post-entrenamiento, asimismo se produjo una reducción en todos los índices (disnea, fuerza muscular periférica, 6MWT, actividades de la vida diaria y estado de salud) ($p < 0.001$) en ambos grupos, excepto VEF1 que se mantuvo y CVF que aumentó en pacientes con EPOC ($p < 0.001$) (50).

Por su parte, Swigris *et al.* (42) reportaron que, a pesar del entrenamiento, en los pacientes con FPI era más notorio el deterioro a los 6 meses. Por otro lado, al comparar con sujetos con EPOC no se observaron cambios en los valores de función pulmonar CVF y DLCO ($p > 0.05$) en ninguno de los grupos después del entrenamiento.

CVRS y disnea

De los estudios seleccionados en los que solo se analizan pacientes con FPI, 3 evaluaron CVRS con SRGQ. Nishiyama *et al.* (45) observaron que, tras la rehabilitación, las puntuaciones aumentaron en comparación al grupo control y los resultados se correlacionaban con el 6MWT; los pacientes percibieron menor grado de disnea ($p < 0.05$). Estos autores también observaron aumentos en los puntajes obtenidos con el cuestionario en los pacientes del grupo de rehabilitación, en el dominio “síntomas” ($p < 0.05$), en el dominio “impacto” ($p < 0.05$) y en el “puntaje total” ($p < 0.05$) (44,48).

En el estudio de Vainshelboim *et al.* (44) no se encontraron mejoras en los niveles de disnea en ningún grupo medidos a través de la escala de Borg ($p > 0.05$). Finalmente, los investigadores determinaron el grado de disnea utilizando la Medical Research Council (MRC). En este estudio todos los sujetos padecían FPI, y tras una intervención de 12 semanas se produjeron mejoras en este índice ($p < 0.05$). Por otro lado, Jackson *et al.* (46) hicieron la evaluación a través del índice de disnea basal y no observaron disminución de la disnea después del 6MWT una vez completado el periodo de entrenamiento.

La CVRS se evaluó con el Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) en sujetos con FPI y otras EPI. La población fue dividida en dos grupos, uno de control y otro de entrenamiento; tras el programa de intervención se encontraron diferencias en el dominio de disnea y fatiga ($p < 0.05$). También se evaluó la disnea con MRC obteniendo mejoras ($p < 0.05$), sin embargo ningún valor se mantuvo a los 6 meses de evaluación (49). Holland *et al.* (24) apreciaron incrementos en el dominio “disnea” ($p < 0.05$).

Al comparar pacientes de FPI con EPOC, se realizaron evaluaciones con SF-36 sin diferencias al inicio, pero con grandes mejoras en los pacientes EPOC en todas las subescalas, excepto

función social ($p < 0.05$) (50). En FPI los cambios fueron menores, pero significativos para las variables de dolor corporal, salud general y función social ($p < 0.05$).

En el estudio de Swigris *et al.* (42), que también comparaba pacientes con FPI y EPOC, no se observaron diferencias ($p > 0.05$) tras la intervención en ningún grupo en términos de CVRS evaluada con SF-36.

En general, todos los pacientes de los estudios que se les evaluó CVRS a través de cuestionarios como SF-36, SRGQ, SRGQ-I y CRQ obtuvieron mejores puntajes que los pacientes del grupo control una vez que fueron intervenidos. Solo en un estudio que evaluó la disnea en los pacientes con escala de Borg no se obtuvieron cambios o estos fueron leves, no logrando significancia estadística (47).

Discusión

El objetivo de esta revisión ha sido determinar la efectividad de la rehabilitación pulmonar en la capacidad funcional, la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con FPI luego de ser sometidos a un programa de rehabilitación pulmonar. El análisis incluyó 10 estudios que reportaron distintos resultados según las variables de estudio planteadas; de estos, todos evaluaron la capacidad funcional a través del 6MWT y la función pulmonar a través de espirometría, DLCO y pletismografía. La CVRS se evaluó utilizando cuestionarios como SF-36, SRGQ, SRQI-1, CRQ, mientras que para los grados de disnea se utilizó MRC y escala de Borg.

Los resultados evidenciados en el indicador “capacidad funcional a través del test de marcha de 6 minutos” fueron favorables en todos los pacientes, independiente del énfasis que se le hubiera dado al programa (24,42-50).

Por otro lado, los progresos alcanzados comenzaban un declive progresivo con el paso del tiempo, alrededor de 3 o 6 meses después de concluida la investigación (49). Resultados similares encontró el estudio de Dowman *et al.* (51), donde 61 sujetos con FPI fueron sometidos a un programa de entrenamiento y la distancia recorrida en el 6MWT a los 6 meses post rehabilitación mantuvo sus valores iniciales. Los pacientes con FPI transcurren largos periodos en conducta sedentaria, lo cual influye en una disminución de la calidad de vida y de la capacidad funcional (52).

Estudios recientes sugieren que los factores que afectan de manera significativa la disnea post 6MWT corresponden a la capacidad vital y la fatiga de extremidad inferior (53). En relación a la distancia recorrida durante el 6MWT, los niveles de actividad física diaria influirían en el rendimiento de esta capacidad (54) y en la mortalidad (55). Por otro lado, se plantea que incluso el mantener bajos niveles de actividad física entre 100-105 min/semana se asocia a reducir el riesgo de mortalidad y una mayor supervivencia en pacientes con FPI (56).

En materia de función pulmonar, uno de los programas que basó su plan de rehabilitación en ejercicios aeróbicos interválicos arrojó resultados positivos en este indicador, lo que permitiría considerar esta metodología en futuros estudios (44). En sujetos con EPOC esta técnica de ejercicio de alta intensidad estaría asociada con cambios positivos en parámetros ventilatorios y en la disnea (57).

Por último, en el indicador “calidad de vida relacionada con la salud”, todos los pacientes evaluados que participaron de la rehabilitación evidenciaron mejoras (24,42-50). Sin embargo, resultó novedoso que al momento de evaluar la disnea los resultados no presentaron variación respecto a las evaluaciones iniciales; este aspecto no debiera resultar indiferente, dado que puede ser de gran relevancia incorporar otras estrategias terapéuticas a la intervención de pacientes con FPI (44,46). Por otra parte, la disnea, la fatiga y la calidad de vida se asocian con el nivel de actividad física en pacientes

con FPI, independiente de la función pulmonar (58). En este mismo indicador, las experiencias confirman que el impacto del programa de rehabilitación en pacientes con FPI es menor que en los grupos de control que padecen otras enfermedades intersticiales (49), lo que no debe hacer que se pierda de vista que el efecto en los pacientes con FPI es sumamente significativo dada su condición general y las características de la enfermedad; por lo anterior, toda variación positiva debe ser considerada de relevancia clínica.

Como limitación en este estudio se presentó que los idiomas de la bibliografía revisada representan un universo específico de posibilidades, lo que deja por fuera estudios y experiencias cuyos resultados están escritos en idiomas diferentes del inglés.

Conclusiones

Los programas de rehabilitación pulmonar presentan beneficios en términos de capacidad funcional y calidad de vida relacionada con la salud; sin embargo, los estudios siguen siendo escasos y con poblaciones pequeñas. Asimismo, se evidencia que los efectos de dichos programas no se mantienen a los 6 meses de evaluación post-entrenamiento.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez FJ, Behr J, Brown KK, *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. <http://doi.org/bt98q2>.
2. Stella GM, Balestro E. Idiopathic pulmonary fibrosis landscapes: looking glass from pathology to therapy. *Minerva Med.* 2015;106(4 Suppl 3):17-24.
3. Sergew A, Brown KK. Advances in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;20(4):537-52. <http://doi.org/cpv5>.
4. Kusmirek JE, Martin MD, Kanne JP. Imaging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(6):997-1014. <http://doi.org/f887c5>.
5. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, Nathan SD. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Elderly Patient: Addressing Key Questions. *Chest.* 2015;148(1):242-52. <http://doi.org/f7mj86>.
6. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology.* 2016;21(3):427-37. <http://doi.org/f8fzdg>.
7. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(5):343-59. <http://doi.org/cpvv>.
8. Kozu R, Jenkins S, Senju H. Evaluation of activity limitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis grouped according to Medical Research Council dyspnea grade. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):950-5. <http://doi.org/cpvv>.
9. Yaşar Z, Çetinkaya E. [Current management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Tuberk Toraks.* 2015;63(4):278-90. <http://doi.org/cpvx>.
10. Baddini-Martinez J, Baldi BG, da Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):454-66. <http://doi.org/cpvz>.
11. Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ, Collard HR. Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43(4):771-82. <http://doi.org/fzbjgcj>.
12. Holland AE, Fiore JF Jr, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, *et al.* Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(8):1215-21. <http://doi.org/f6m53j>.
13. Richeldi L. Time for Prevention of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(Suppl 2):S181-5.
14. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med (Lond).* 2017;17(2):146-53. <http://doi.org/f94gnc>.
15. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, *et al.* Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(8):343-53. <http://doi.org/f2fhnn>.
16. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1025-32. <http://doi.org/cpv2>.
17. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-40. <http://doi.org/bf9pss>.
18. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2017;55(2):94-103. <http://doi.org/cpv3>.
19. Jones MG, Fletcher S, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: recent trials and current drug therapy. *Respiration.* 2013;86(5):353-63. <http://doi.org/gbfcpb>.
20. Arango-Tomás EA, Algar-Algar FJ, Cerezo-Madueno F, Salvatierra-Velázquez A. Evolution and Risk Factors for Early Mortality After Lung Transplantation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Experience of 20 Years. *Transplant Proc.* 2015;47(9):2656-8. <http://doi.org/f74qqq>.
21. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, *et al.* Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc.* 2009;41(1):289-91. <http://doi.org/cx9j66>.
22. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, *et al.* Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1121-8. <http://doi.org/csqmp8>.
23. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, *et al.* American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1390-413. <http://doi.org/fvffq6>.
24. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, Goh N, McDonald CF. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med.* 2012;106(3):429-35. <http://doi.org/bks7xf>.
25. Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--a review. *Respiration.* 2013;86(2):89-99. <http://doi.org/f495mp>.
26. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, *et al.* Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest.* 2009;135(2):442-7. <http://doi.org/czf89w>.
27. Huppmann P, Szczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schönheit-Kenn U, Neurohr C, *et al.* Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42(2):444-53. <http://doi.org/f47wgd>.
28. Ardila E. Calidad De Vida. *Rev. Fac. Med.* 2000;48(3):170-4.
29. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, *et al.* 6-Minute walk distance is an independent predictor of

- mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1421-9. <http://doi.org/f52szd>.
30. **ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.** ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <http://doi.org/b853>.
 31. **Kishaba T.** Practical management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(2):90-8.
 32. **Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K.** Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2012;106(11):1613-21. <http://doi.org/f2pd3h>.
 33. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://doi.org/d84pzt>.
 34. **du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kar-tashov A, et al.** Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382-9. <http://doi.org/drz4mx>.
 35. **Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD.** Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:167. <http://doi.org/gb3k9s>.
 36. **Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, Wallaert B, Grosbois JM.** Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir*. 2011;28(7):e52-7. <http://doi.org/fvhp3r>.
 37. **Swigris JJ, Esser D, Conoscenti CS, Brown KK.** The psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a literature review. *Health Qua Life Outcomes*. 2014;12:124. <http://doi.org/f6fpv2>.
 38. **Yorke J, Jones PW, Swigris JJ.** Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax*. 2010;65(10):921-6. <http://doi.org/b9skpw>.
 39. **Ryerson CJ, Garvey C, Collard HR.** Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Chest*. 2010;138(1):240-1. <http://doi.org/cpv4>.
 40. **Kaymaz D, Ergün P, Candemir I, Utku E, Demir N, Sengül F, et al.** Pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases. *Tuberk Toraks*. 2013;61(4):295-302.
 41. **Ozalevli S, Karaali HK, Ilgin D, Ucan ES.** Effect of home-based pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(1):31-7. <http://doi.org/cpv5>.
 42. **Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M, Make B, Kozora E, Brown KK, et al.** Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2011;56(6):783-9. <http://doi.org/d2v4vk>.
 43. **Arizono S, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al.** Endurance time is the most responsive exercise measurement in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2014;59(7):1108-15. <http://doi.org/f6x6zt>.
 44. **Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, Weiss I, Fox BD, Fruchter O, et al.** Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2014;88(5):378-88. <http://doi.org/cpv6>.
 45. **Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al.** Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394-9. <http://doi.org/b9m2qg>.
 46. **Jackson RM, Gómez-Marín OW, Ramos CF, Sol CM, Cohen MI, Gaunaud IA, et al.** Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung*. 2014;192(3):367-76. <http://doi.org/f53bnz>.
 47. **Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Soreck Y, Fruchter O, Kramer MR.** Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2015;193(3):345-54. <http://doi.org/cpv7>.
 48. **Gaunaud IA, Gómez-Marín OW, Ramos CF, Sol CM, Cohen MI, Cahalin LP, et al.** Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program. *Respir Care*. 2014;59(12):1872-9. <http://doi.org/cpv8>.
 49. **Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF.** Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549-54. <http://doi.org/bwvx88>.
 50. **Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S.** Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;81(3):196-205. <http://doi.org/bvnxbx>.
 51. **Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al.** The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610-9. <http://doi.org/f9q5bt>.
 52. **Atkins C, Baxter M, Jones A, Wilson A.** Measuring sedentary behaviors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using wrist-worn accelerometers. *Clin Respir J*. 2018;12(2):746-53. <http://doi.org/f9kpkf>.
 53. **Morino A, Takahashi H, Chiba H, Ishiai S.** Factors affecting dyspnea after the 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients presenting with exercise-induced hypoxemia. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(8):1458-62. <http://doi.org/cpv9>.
 54. **Morino A, Takahashi H, Chiba H, Ishiai S.** Daily physical activity affects exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(8):1323-8. <http://doi.org/cpwb>.
 55. **Bahmer T, Kirsten AM, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, Kirsten D, et al.** Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):104. <http://doi.org/cpwc>.
 56. **Vainshelboim B, Kramer MR, Izhakian S, Lima RM, Oliveira J.** Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016;5(8). <http://doi.org/cpwd>.
 57. **Osterling K, MacFadyen K, Gilbert R, Dechman G.** The effects of high intensity exercise during pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1069-78. <http://doi.org/f6zx8>.
 58. **Bahmer T, Kirsten AM, Waschki B, Rabe KF, Magnussen H, Kirsten D, et al.** Clinical Correlates of Reduced Physical Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2016;91(6):497-502. <http://doi.org/f8vw9m>.

Fig. 1.

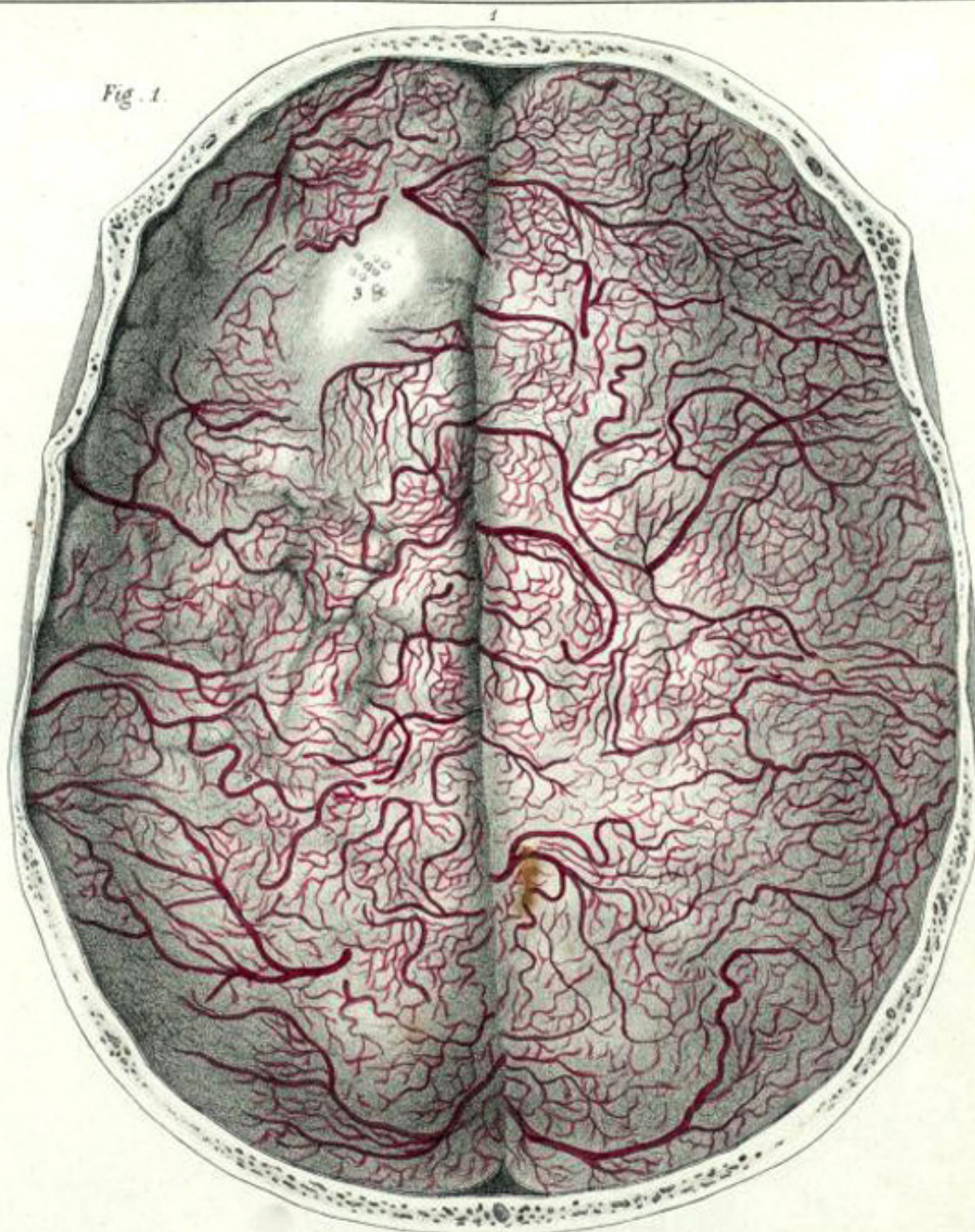
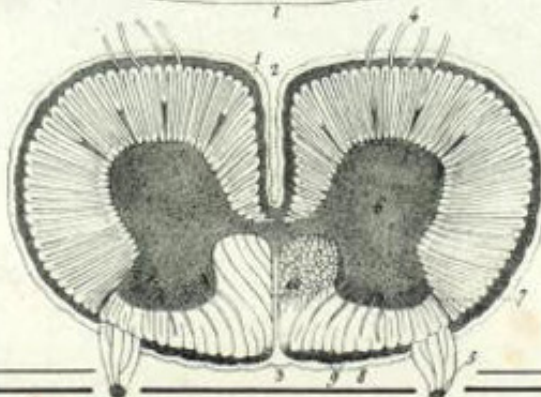


Fig. 2.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61735>

Inducción de tolerancia inmunológica: alotrasplantes compuestos vascularizados y trasplantes de órgano sólido

Immune tolerance induction: vascularized composite allografts and solid organ transplants

Recibido: 23/12/2016. Aceptado: 08/04/2017.

Daniel Alejandro Espinel-Pinzón¹ • David Figueroa-Bohórquez¹ • Eyner Lozano-Márquez¹¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Cirugía - Grupo de Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Daniel Alejandro Espinel-Pinzón. Grupo de Trasplante de Órganos y Tejidos Humanos, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Calle 45 No. 30-03, edificio: 471, oficina: 124. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15105; celular +57 3183766402. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: daespinel@unal.edu.co.

| Resumen |

Introducción. La inducción de tolerancia inmunológica solucionaría los problemas asociados con la inmunosupresión de por vida, necesaria para evitar el rechazo de aloinjertos.

Objetivos. Revisar aspectos inmunológicos, modelos clínicos utilizados y resultados obtenidos en la tolerancia y comparar los resultados obtenidos con trasplante de órgano sólido y alotrasplante compuesto vascularizado.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed que arrojó 299 resultados; se revisaron las bibliografías de los artículos y se consultaron las referencias pertinentes. Al final se seleccionaron 83 artículos.

Resultados. Existen mecanismos centrales y periféricos para mantener la tolerancia a antígenos propios; en la práctica clínica, la tolerancia central ha sido más utilizada, esto se ha hecho mediante estrategias que utilizan trasplante conjunto de médula ósea. Varios ensayos clínicos, la mayoría en pacientes con trasplante renal, han mostrado resultados prometedores pero inconsistentes.

Conclusiones. En trasplantes renales fue posible suspender de forma exitosa la inmunosupresión, mientras que en trasplantes de mano se logró disminuirla considerablemente. El quimerismo inmunológico parece ser indispensable para el desarrollo de tolerancia a aloinjertos, por lo que es necesario desarrollar protocolos para inducir quimerismo mixto persistente.

Palabras clave: Trasplante de órganos; Tolerancia inmunológica; Alotrasplante compuesto vascularizado; Trasplante de médula ósea (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Immune tolerance induction could solve problems associated with lifelong immunosuppression, necessary to avoid allograft rejection.

Objectives: To review immunological aspects, clinical models used and results achieved and to compare the results with solid organ transplantation and vascularized composite allotransplants.

Materials and methods: A literature review was made in the PubMed database, yielding 299 results. The bibliography of the articles was reviewed and the pertinent documents were consulted. Finally, 83 articles were selected.

Results: There are central and peripheral mechanisms to maintain tolerance to self-produced antigens. In clinical practice, central tolerance has been widely used through strategies that involve bone marrow transplantation. Several clinical trials, mostly in kidney transplant patients, have shown promising but inconsistent results.

Conclusions: Immunosuppression was successfully suspended in renal transplantation patients, while its use was reduced considerably in hand transplantation patients. Immunological chimerism seems to be essential to develop tolerance to allografts, so it is necessary to elaborate protocols to induce persistent mixed chimerism.

Keywords: Organ Transplantation; Immune Tolerance; Composite Tissue Allotransplantation; Bone Marrow Transplantation (MeSH).

.....
Espinel-Pinzón DA, Figueroa-Bohórquez D, Lozano-Márquez E. Inducción de tolerancia inmunológica: alotrasplantes compuestos vascularizados y trasplantes de órgano sólido. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):419-28. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61735>.

.....
Espinel-Pinzón DA, Figueroa-Bohórquez D, Lozano-Márquez E. [Immune tolerance induction: vascularized composite allografts and solid organ transplants]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):419-28. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61735>.

Introducción

Los trasplantes representan la mejor opción terapéutica para muchos pacientes, no solo para patologías orgánicas sino como opciones reconstructivas. Es posible que el mayor problema asociado a estos procedimientos sea la necesidad de inmunosupresión (IS) de por vida para evitar el rechazo del injerto (1). La inducción de tolerancia inmunológica representa una solución a los problemas asociados con la IS.

Este artículo pretendió, por un lado, realizar una búsqueda sistemática en la literatura con el fin de revisar los distintos mecanismos inmunológicos de inducción de tolerancia de los modelos clínicos utilizados y los resultados obtenidos y, por el otro, comparar los resultados entre las experiencias de trasplante de órgano sólido y de alotrasplantes compuestos vascularizados (ACV), todo con el fin de

conocer qué tan cerca se está del desarrollo de tolerancia inmunológica clínica en trasplantes en la práctica clínica cotidiana (2).

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed utilizando combinaciones de los términos MeSH “Organ Transplantation”, “Immune Tolerance”, “Composite Tissue Allograft” y “Bone Marrow Transplantation” de la cual se obtuvieron 299 resultados. Se leyeron los resúmenes y se restringió la búsqueda a estudios en humanos, modelos animales y publicaciones enfocadas en fisiopatología de tolerancia inmunológica; también se revisaron las bibliografías de los artículos y se consultaron las referencias pertinentes para finalmente seleccionar 83 artículos (Figura 1).

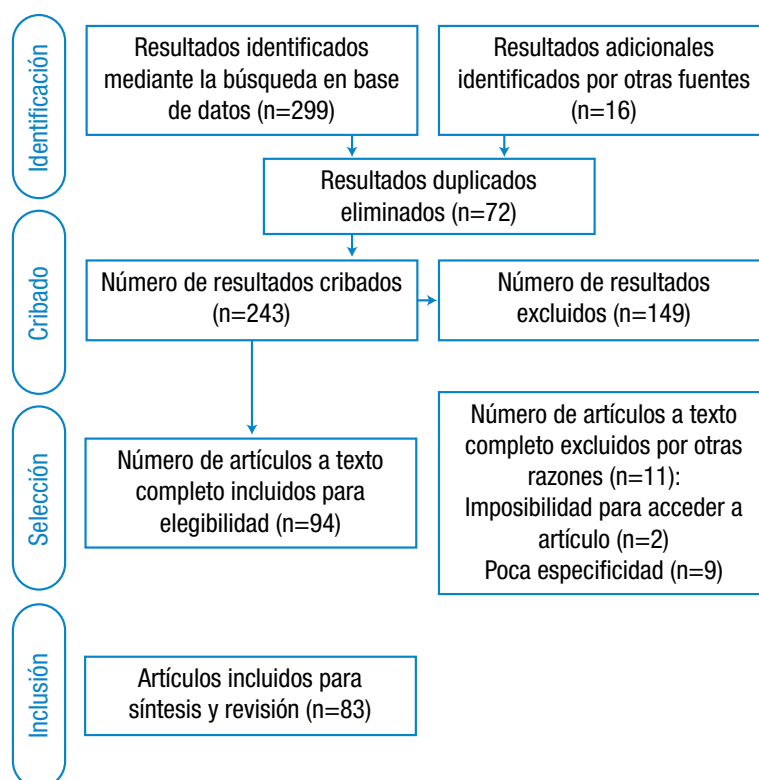


Figura 1. Diagrama de flujo de proceso de búsqueda y selección de bibliografía.
Fuente: Elaboración propia.

Resultados

Inmunología de la inducción de tolerancia en trasplantes

Para entender las estrategias que permitirían desarrollar tolerancia a los alotrasplantes, hay que entender cómo el sistema inmune desarrolla tolerancia hacia tejidos propios. El desarrollo de rechazo a trasplantes alógrafos esta mediado, en su mayoría, por la rama adaptativa del sistema inmune, formada por linfocitos T (LT) y B (LB) (3,4); por tanto, la tolerancia apunta a estos tipos celulares. Existen dos mecanismos de tolerancia, central y periférica.

Tolerancia central

Los linfocitos son producidos por progenitores linfoides en la médula ósea (MO) durante la maduración del sistema inmune; luego, los LT migran al timo, donde pasan por un proceso de selección, llamado

delección clonal, tras el cual una pequeña porción de las células pasa a formar parte de la respuesta inmune (2-5%), mientras la mayoría es eliminada. Esta selección intratímica es responsable de la tolerancia central y consta de dos procesos: *selección positiva*, donde los timocitos son expuestos a antígenos propios por células presentadores de antígenos como células dendríticas, macrófagos y células tímicas epiteliales y son seleccionados solo los timocitos cuyo receptor (de células T o RCT) reconoce moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I y II asociado a dichos antígenos, y *selección negativa*, donde los timocitos que reaccionan de manera exagerada a los antígenos propios asociados a CMH expresados por las células epiteliales del timo entran en apoptosis para prevenir fenómenos autoinmunes (5-8). Cabe anotar que durante este proceso los LT adquieren receptores CD4 o CD8, dependiendo del tipo de CMH con el que reaccionen.

Aunque en el timo las células T son expuestas a numerosos antígenos propios gracias a la proteína reguladora autoinmune, la

cual permite a las células epiteliales del timo expresar gran cantidad de antígenos de otros tejidos, es imposible expresar todos los antígenos propios, por lo que es inevitable que algunos clones autorreactivos escapen a la selección negativa. Por esto, se requieren mecanismos periféricos para generar tolerancia.

Tolerancia periférica

El primer mecanismo para evitar la autorreactividad es mantener físicamente apartados los antígenos específicos de tejidos de los LT vírgenes; esto se logra mediante la regulación estricta de moléculas de adhesión, en especial receptores CCR7 y CD62L (9) que dirigen al linfocito desde la sangre hasta los ganglios linfáticos y de vuelta a la sangre, sin permitir su ingreso a tejidos periféricos donde encontrarán antígenos propios.

La anergia, otro mecanismo implicado en la tolerancia periférica, es un estado de inactividad funcional de los linfocitos que se produce al encontrar y ligar un antígeno sin las señales coestimulatorias adecuadas para reaccionar, como la interacción entre receptores CD40 y CD40L o CD28 y B27 y la secreción autocrina de citoquinas. Al no recibir los estímulos necesarios para la activación, los linfocitos quedan en un estado de inactividad permanente y terminan sufriendo apoptosis (9,10).

La delección periférica impide la sobreexpansión de linfocitos reactivos a antígenos propios mediante la inducción de apoptosis por el reconocimiento de las moléculas de superficie Fas- FasL (9,11).

Los LT también cumplen un papel importante en la tolerancia periférica, en específico los reguladores (LT reg), una población heterogénea que comprende varias subpoblaciones; estas últimas incluyen LT CD4+ que expresan CD25 y FoxP3 (nTreg) y linfocitos Th3 y Tr1, encargados de suprimir la respuesta inmune tras procesos inflamatorios para evitar respuestas exageradas. Estas son células antígeno-específicas que actúan mediante citoquinas antiinflamatorias —IL-2, IL-10, TGF- β — y contacto célula-célula y que están relacionadas con la prevención de autoinmunidad y reacciones alérgicas (9-15).

En el campo de los trasplantes los mecanismos de tolerancia periférica han sido menos utilizados que los de tolerancia central; sin embargo, es importante exponerlos porque en el futuro pueden ofrecer caminos importantes para el desarrollo de tolerancia. Los linfocitos reguladores son especialmente prometedores.

Estrategias de inducción de tolerancia inmunológica

La mayoría de las estrategias se basan en la tolerancia central, en específico en la selección negativa, y consisten en repoblar el timo del receptor con células inmunitarias del donante, las cuales son capaces de seleccionar y eliminar a los linfocitos reactivos contra antígenos del injerto para impedir el desarrollo de una inmunidad específica contra el donante mientras se mantiene intacta la respuesta contra otros antígenos potencialmente nocivos. Estas células deben ser, por un lado, presentadoras de antígeno (CPA) que expongan a los timocitos a antígenos unidos a CMH del donante y, por el otro, capaces de eliminar clones reactivos indeseados en el proceso de maduración.

Cabe recordar que los antígenos más asociados al proceso de rechazo son los CMH; por tanto, al desarrollar tolerancia hacia estas moléculas se espera desarrollar tolerancia al injerto (5,6,16,17). El trasplante de MO se ha utilizado como fuente de estas CPA necesarias para repoblar los órganos linfoides del receptor (18-22).

En modelos animales se ha visto una mayor tasa de rechazo en trasplantes de injertos cutáneos comparados con trasplantes que contienen piel y hueso (23-25); se cree que los trasplantes de tejido

compuesto que contienen hueso funcionan como un trasplante de MO vascularizado, lo que explicaría la baja incidencia de rechazo en comparación con la de trasplantes que contienen solo piel, dada su alta antigenicidad (23,25-27).

Es importante anotar que para que las células inmunes encaminadas a repoblar los órganos linfoides tengan la oportunidad de injertarse, se deben utilizar regímenes inmunosupresores. De esta forma, es necesario eliminar las células linfoides tanto del receptor como del donante para evitar el desarrollo de reacciones contra antígenos específicos del otro sujeto, de modo que se haga tolerancia a CMH del donante y se evite el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH).

En principio se utilizaron regímenes mieloablativos con dosis letales de radiación para destruir los progenitores linfoides (6,28) con buenos resultados en cuanto al desarrollo de tolerancia; sin embargo, los efectos secundarios de la radiación hacían inviable su utilización en la práctica clínica. Luego, se utilizaron anticuerpos antilinfocitos como alternativa, con resultados igualmente buenos, evitando la toxicidad de la radiación (29-33).

Se han utilizado anticuerpos contra LT combinados con otros inmunosupresores con el fin de crear las condiciones de baja reactividad necesarias para que las células inmunes se injerten de manera adecuada al receptor. El estudio de Siemionow *et al.* (34) demuestra que el régimen de anticuerpos monoclonales anti RCT, mas ciclosporina, logra una depleción de LT >95%.

Otro aspecto clave en el desarrollo de tolerancia es el quimerismo inmunológico, que se refiere a la presencia de varios tipos celulares genéticamente diferentes en un mismo individuo, en este caso células inmunológicas del donante y del receptor (6,17-19,27,35). El desarrollo de quimerismo se ha relacionado de forma directa con el desarrollo de tolerancia, por lo que se llegó a creer que este era necesario para lograr alcanzar la tolerancia; Khan *et al.* (36) realizaron un estudio en quimeras que desarrollaron tolerancia a aloinjertos y encontraron que tal tolerancia se perdía cuando las células del donante desaparecían, lo cual apoya la idea de que el quimerismo es necesario para la tolerancia (37). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que el quimerismo se pierde con el tiempo sin que desaparezca la tolerancia; esto se demostró en modelos animales en los que, a pesar de que no se detectaban células hematopoyéticas del donante uno a dos meses después del procedimiento, la tolerancia a aloinjertos no se vio afectada a largo plazo (31-33,38-41).

Diferencias inmunológicas entre trasplante de órgano sólido (TOS) y alotrasplante compuesto vascularizado

Los TOS son una opción terapéutica real hace más de medio siglo; en la actualidad se cuenta con bastante experiencia clínica y con una gran cantidad de pacientes, por lo que la información disponible es considerable. Por otro lado, los ACV cuentan con poca experiencia clínica. El primer trasplante de mano exitoso se realiza en 1998, en ese momento se abre el campo de los ACV como una opción terapéutica real (42-44), pero aún hay pocos pacientes. En 2014, 72 pacientes reciben trasplante de mano unilateral o bilateral, siendo el ACV el método utilizado en mayor número de pacientes (45). Hasta el momento los resultados funcionales han sido aceptables.

La posibilidad de desarrollar tolerancia inmunológica en los ACV reviste especial importancia dado que son trasplantes reconstructivos encaminados a mejorar la calidad de vida del paciente y no a aumentar su sobrevida como en los TOS, por lo que la decisión de llevar a cabo el procedimiento es más complicada, más si se tiene en cuenta los riesgos de la IS sopesados y los beneficios (46-52).

Los TOS están compuestos por tejidos relativamente homogéneos, por lo que su antigenicidad es limitada y su respuesta inmune, aunque problemática, es predecible. Los ACV son injertos compuestos por diferentes tejidos como piel, músculo, hueso, tendones, cartílago, nervios, etc., con distintas variantes antigénicas, por lo que la respuesta inmune es más complicada que la de los TOS (24,25,48).

Uno de los puntos más problemáticos en lo que respecta a la inmunología de los ACV es la inmunogenicidad de la piel, que es por mucho el tejido más inmunogénico existente. Se cree que esto se debe a la alta concentración de células inmunes producto de la continua exposición a antígenos potencialmente nocivos: hasta el 10% de las células en la piel son células inmunitarias, del cual el 5% son CPA expresando CMH II (52-56).

Sin embargo, contrario a lo que se esperaba, en diversos modelos animales se observó que los ACV producían una respuesta inmune menor que los injertos de piel. Existen varias teorías con respecto a este fenómeno. Por un lado, se cree que, al haber un gran número de variantes antigénicas, los tejidos distintos a la piel ejercen un efecto de señuelo que dispersa la respuesta inmune e impide que se enfoque en atacar la piel. También se ha postulado que los ACV pueden inducir algún grado de tolerancia per se, ya que las trazas de MO que contienen los fragmentos óseos trasplantados pueden actuar como trasplantes vascularizados de MO; sin embargo, la escasa cantidad de células inmunes es insuficiente para producir tolerancia completa (23-27,57).

Si bien hasta hace poco había sido imposible inducir tolerancia a piel —fenómeno denominado tolerancia disociada y en el que se desarrolla tolerancia a todos los tejidos de un ACV excepto a piel (4,58)—, Horner *et al.* (59) publicaron en 2009 un estudio realizado en cerdos con trasplante de MO y miembro trasero; allí, uno de los animales desarrolló quimerismo persistente e hizo tolerancia a aloinjertos de piel, sin signos de rechazo al año de seguimiento, por lo que se concluyó que una condición para el desarrollo de tolerancia a piel es el quimerismo permanente.

Cabe anotar que los episodios de rechazo agudo en piel son mediados por toxicidad celular. Aunque se han encontrado depósitos de C4d en biopsias de pacientes con trasplante de mano, este es un fenómeno mucho menos frecuente que en pacientes con TOS y su significado clínico es incierto, ya que no se asocia a signos clínicos de rechazo humoral (4,60,61). También es menos frecuente la aparición de rechazo crónico (4).

Otro órgano con características inmunológicas remarcables es el hígado, que parece poseer un gran potencial tolerogénico, pues se ha visto una menor incidencia de rechazo agudo y crónico en pacientes con trasplante hepático respecto a otro tipo de tejidos. En modelos animales se ha observado desarrollo espontáneo de tolerancia, e incluso se ha desarrollado tolerancia específica hacia donante (62). En estudios en humanos la tolerancia espontánea es menos frecuente, pero se ha visto que 5-40% de los pacientes que suspenden IS, ya sea por una decisión terapéutica o por mala adherencia, no presentan evidencia histológica de rechazo con seguimiento de hasta cinco años (63-65). En estos pacientes el factor más importante implicado en el éxito de la suspensión de la IS es el tiempo transcurrido desde el trasplante, teniendo peores desenlaces entre más prematuramente se inicia la supresión de medicamentos.

Se ha postulado una serie de hipótesis que explican el potencial tolerogénico del hígado:

El hígado debe limpiar antígenos hematógenos sin levantar respuestas agresivas contra antígenos derivados de alimentos provenientes de la circulación portal. Es por eso que la presentación de antígenos en el hígado lleva a una respuesta tolerogénica más

que a una activación de la respuesta inmune. La activación de LT CD8 resulta en un proceso único llamado emperipolesis, en el cual los linfocitos son fagocitados por hepatocitos, lo que contribuye al desarrollo de tolerancia (66,67). En modelos experimentales se demostró que los injertos hepáticos en los que se realizó depleción de linfocitos fueron incapaces de inducir tolerancia (68,69), mientras que al infundir leucocitos del donante se restableció la capacidad de desarrollar tolerancia, lo cual sugiere que los leucocitos hepáticos del donante juegan un papel fundamental.

El tamaño del injerto también parece tener importancia, ya que entre mayor sea la masa de tejido trasplantado, mayor será el agotamiento del sistema inmune. En un modelo animal, al poner dos injertos cardíacos en el mismo sujeto, la supervivencia de los injertos aumentó de manera significativa con respecto al monoinjerto, lo cual apoya esta hipótesis. El tamaño del hígado es aproximadamente 10 veces mayor al del corazón o el riñón (70), lo cual podría contribuir a su capacidad tolerogénica comparado con tales órganos. También se ha visto una mayor expresión de HLA-G, molécula que se expresa en las células epiteliales biliares, lo que se correlaciona con menor incidencia de rechazo (71). En los trasplantes conjuntos de riñón e hígado se ha visto mayor expresión de HLA-G circulante, lo que se asocia con menor frecuencia de rechazo agudo en el injerto renal, en comparación con el riñón solo (72).

Ensayos clínicos

En la actualidad, varios grupos trabajan en el desarrollo de tolerancia, la mayoría en pacientes con trasplante renal, aunque hay estudios en pacientes con trasplante hepático e incluso con trasplante de miembro superior. Aunque cada vez los mecanismos de tolerancia periférica parecen tomar mayor relevancia, los ensayos clínicos se han enfocado en el trabajo con trasplante de células hematopoyéticas.

La primera experiencia clínica en humanos se llevó a cabo en un paciente con falla renal secundaria a mieloma múltiple, a quien se le realizó trasplante conjunto de MO y riñón, logrando establecer quimerismo hematológico y tolerancia al injerto (73). Luego, el mismo grupo realizó un ensayo clínico con seis pacientes con características similares (falla renal secundaria a mieloma múltiple) que recibieron trasplante combinado de riñón y MO de hermanos con HLA idéntico (74); los resultados del seguimiento a largo plazo de los pacientes mencionados fueron publicados en el año 2006 (75). Para la inducción se utilizó ciclofosfamida, irradiación tímica y globulina antitimocito y se continuó con ciclosporina A, que se disminuyó hasta suspenderse. Dos pacientes hicieron quimerismo completo, uno espontáneamente y otro tras recibir una segunda infusión de linfocitos del donante; estos pacientes hicieron EICH, por lo que continuaron con IS, sin embargo nunca hicieron rechazo al injerto renal. Otros cuatro pacientes tuvieron quimerismo mixto transitorio detectable entre 71 y 123 días y solo uno hizo rechazo tras la suspensión de la IS al día 104 post trasplante, por lo que volvió a recibir IS, aunque finalmente pudo ser suspendida de forma indefinida. A la fecha del estudio los seis pacientes continuaban con injerto renal sin IS (excepto de los dos con EICH) entre 2 y 7 años y con creatinina y función renal normales.

A raíz del éxito del ensayo de Fudaba *et al.* (74) para inducir tolerancia inmunológica, se realizaron otros estudios con pacientes sin enfermedades hematológicas (76-80). En la actualidad hay tres grupos en EE. UU. trabajando en el problema clínico, los resultados han sido publicados recientemente (76) y se muestran en la Tabla 1. Por las diferencias en los pacientes incluidos, la cantidad de pacientes y los tiempos de seguimiento, estos resultados pueden no ser comparables.

Tabla 1. Resultados en ensayos clínicos con trasplante renal y de médula ósea.

Grupo de investigación		Total	Massachusetts General Hospital	Stanford				Northwest
				Total	Primera cohorte	Segunda cohorte	Tercera cohorte)	
Total pacientes		67	10	38	6	22	10	19
Injertos viables		62	7	38	6	22	10	17
Con inmunosupresión		30	3	22	6	6	10	5
Sin inmunosupresión (tiempo en meses)		32	4 (54-136)	16	0	16 (2-66)	0	12 (8-48)
Injertos perdidos		5	3	0	0	0	0	2
Match *		32	0	32	0	22	10	0
Mismatch †		35	10	6	6	0	0	19
Quimerismo	Total	58	10	32	2	21	9	16
	Persistente (>6m)	35	0	23	0	21	2	12
	Transitorio (<6m)	23	10	9	2	0	7	4
Síndrome del injerto		9	9	0	0	0	0	0

* Antígenos CMH contra los que no reacciona.

† Antígenos CMH contra los que reacciona.

Fuente: Elaboración con base en Elias *et al.* (76), Kawai *et al.* (77), Kawai *et al.* (78), Scandling *et al.* (79) y Leventhal *et al.* (80).

El grupo del Massachusetts General Hospital (MGH) publicó en 2014 los resultados obtenidos en 10 pacientes con trasplante de riñón y de MO (77,78). Par la inducción se utilizó ciclofosfamida, anti CD2, ciclosporina A (CsA) e irradiación tímica prequirúrgica; después del tercer paciente se adicionaron dos dosis de rituximab y prednisona porque este sujeto perdió el injerto por rechazo humoral agudo, además, después del sexto paciente se aumentó la dosis de rituximab ya que aún se detectaron anticuerpos específicos contra donante (AED). Tras la cirugía se continuó con tacrolimus, que se disminuyó hasta suspenderse entre 9 y 14 meses después.

Todos los pacientes incluidos en el estudio desarrollaron quimerismo mixto transitorio no detectable entre 2 y 3 semanas post trasplante. Tres pacientes perdieron sus injertos, uno por rechazo humoral agudo y dos por rechazo celular agudo, y tres tuvieron que reiniciar IS entre 5 y 8 años, uno por reactivación de enfermedad de base y dos por evidencia de rechazo humoral crónico; los dos pacientes que hicieron rechazo humoral crónico fueron del grupo que recibió solo 2 dosis de rituximab, mientras en el grupo que recibió cuatro dosis no se evidenció rechazo humoral.

Otro fenómeno común fue la presencia de síndrome del injerto, también llamado síndrome de fuga capilar, una condición descrita en trasplantes de MO causada por el aumento en la permeabilidad capilar y fenómenos mediados por citoquinas que se manifiesta con fiebre, eritema cutáneo, edemas y lesión renal aguda y que se presentó en nueve pacientes. Tres pacientes recuperaron función renal de forma espontánea, cuatro requirieron IS adicional y dos terminaron perdiendo el injerto, uno asociado a rechazo humoral agudo y otro a rechazo celular. Este fenómeno no se presentó en ninguno de los otros grupos (76).

En un reporte preliminar (77), en el que solo se incluyeron cinco pacientes, se midió actividad de FoxP3 y granzima B, como marcadores de LT Reg y LT CD8 respectivamente, y se encontró un nivel seis veces superior de FoxP3 en los pacientes libres de IS respecto a los que aún la tenían, con niveles similares de granzima B, lo que implica un papel importante de los LT Reg como mecanismo periférico para mantener la tolerancia.

Además, se tomó una población control de 21 sujetos con trasplante renal con IS convencional a la cual se le hizo seguimiento para comparar desenlaces (78). En el grupo control, 19% de los pacientes perdieron injertos por rechazo, 85% necesitó medicación antihipertensiva, 65% requirió manejo para hiperlipidemia, 35% presentó diabetes novo, 10% hizo neoplasias en piel y 25% requirió hospitalizaciones por enfermedades infecciosas; mientras tanto, en los pacientes sin IS, solo 45% requirió tratamiento antihipertensivo y ninguno para hiperlipidemia, además no se encontraron casos de diabetes, neoplasias ni hospitalizaciones por enfermedades infecciosas, lo que sugiere una amplia disminución de la morbilidad.

El grupo de Stanford es el que hasta el momento tiene mayor cantidad de pacientes incluidos en ensayos clínicos (79). Se incluyeron 38 pacientes tanto “match” como “mismatch” —antígenos CMH similares y antígenos CMH contra los que reacciona—, divididos en tres cohortes en las que se realizó trasplante de MO enriquecido con células hematopoyéticas progenitoras CD34+ tras realizar trasplante renal; en todas las cohortes se utilizaron regímenes inmunosupresores con irradiación linfóide total post quirúrgica variando las dosis y timoglobulina, con ligeras variaciones. En la primera cohorte solo dos pacientes desarrollaron quimerismo mixto transitorio, en ellos se intentó suspender la IS; sin embargo, hicieron rechazo tras 3.5 y 5.5 meses, por lo que reiniciaron IS. En la segunda cohorte se utilizaron dosis mayores de irradiación más ciclosporina A, micofenolato mofetil (MMF) y prednisona posoperatorias, que se disminuyeron hasta discontinuar; los criterios para suspender IS fueron ausencia de rechazo, EICH y quimerismo detectable por al menos 6 meses. 18 pacientes cumplieron criterios para suspender IS, 16 lograron suspenderla de forma exitosa entre 2 y 66 meses al momento del seguimiento, uno tuvo que reiniciar medicamentos por reactivación de enfermedad de base y otro estaba en proceso para suspenderla. Los pacientes restantes tuvieron hallazgos histológicos de rechazo, por lo que continuaron con IS. En la tercera cohorte se aumentó la dosis de células CD34+ trasplantadas, pues el tiempo de seguimiento era muy corto al momento del estudio. 2 pacientes desarrollaron quimerismo persistente por más de 12 meses, 3 llevaban 3 meses, otros 4 perdieron quimerismo a los 2 meses, y 1

paciente no desarrolló quimerismo. Hasta el momento de esta revisión no se habían reportado pacientes sin IS en esta cohorte.

En el grupo de Northwester se realizaron trasplantes de riñón y tejido hematopoyético enriquecido con células facilitadoras (linfocitos CD8+/TCR-), cuya utilización es una de las principales diferencias con los anteriores grupos (80). El régimen preparatorio utilizado consistió en fludarabina, ciclofosfamida e irradiación corporal total preoperatorias, con tacrolimus y MMF de mantenimiento. La IS fue suspendida solo en pacientes con quimerismo mixto persistente, sin AED, con biopsias normales y función renal normal. Dos pacientes perdieron sus injertos por complicaciones infecciosas. Los 12 pacientes con quimerismo persistente han sido descargados de IS con adecuada tolerancia entre 8 y 48 meses. Ninguna de las quimeras mostró AED ni otros signos de rechazo. Además, hubo una adecuada reconstitución inmune, con buena respuesta a antígenos de terceros, disminución de complicaciones infecciosas y respuesta normal ante vacunas. También se vio que en las quimeras no hubo reactivación de enfermedades autoinmunes, por lo que se cree que este protocolo podría inducir tolerancia a antígenos propios. Este es el grupo con mejores resultados en pacientes "mismatch". Además, solo un paciente falló en desarrollar quimerismo.

Hay que aclarar que en este grupo no se intentó suspender la IS en los pacientes con quimerismo transitorio, contrario al grupo del MGH, en el que se lograron resultados aceptables en pacientes que perdieron el quimerismo en el primer mes post trasplante. También es llamativo que en los grupos de Northwest y Stanford hubo pacientes que no lograron desarrollar ningún tipo de quimerismo (79,80).

Conociendo los resultados obtenidos en TOS, en los que se logró un éxito relativo al suspender la IS de mantenimiento, se ha intentado llevar estos hallazgos a los ACV, en específico al trasplante de mano. En 2013 se realizó en Pittsburgh, un ensayo clínico con cinco pacientes a quienes se les practicó trasplante unilateral o bilateral de miembro superior, para lo que se utilizó alemtuzumab o metilprednisolona como inducción, con mantenimiento de monoterapia con tacrolimus (81). Al día 14 se realizó trasplante de MO del mismo donante.

Los pacientes que desarrollaron episodios de rechazo celular agudo fueron tratados de forma satisfactoria con tacrolimus/clobetasol o esteroides tópicos. En estos sujetos no se detectó quimerismo persistente, tampoco hubo casos de EICH. Además, la funcionalidad del injerto es similar a la de pacientes con tratamiento convencional, incluso mejor, correlacionándose con el tiempo desde el trasplante y el nivel de la amputación. Lo más interesante es que los pacientes han podido ser manejados con monoterapia con tacrolimus a dosis bajas, mientras la mayoría de pacientes con trasplante de miembro superior son manejados con triple terapia de tacrolimus, micofenolato mofetil y corticoides (49,50). Durante el seguimiento se detectaron AED en cuatro pacientes, depósitos de C4d en las biopsias de control y cambios vasculares mínimos en un paciente, todos hallazgos de rechazo humoral. Sin embargo, ninguno de estos pacientes mostró evidencia de compromiso funcional.

Como se esperaba por la experiencia previa con ACV y modelos animales, los episodios de rechazo agudo fueron dirigidos en su mayoría a piel, lo que reafirma el desafío inmunológico que representa este tejido.

Discusión

Los resultados obtenidos hasta el momento han demostrado que la inducción de tolerancia inmunológica es posible. Los ensayos clínicos que utilizan trasplante de MO conjunto evidencian resultados prometedores en órgano sólido; en cuanto a los ACV, el único ensayo disponible (81) mostró resultados aceptables al permitir manejar

pacientes con dosis menores de IS, aunque es prematuro arrojar conclusiones teniendo en cuenta que los pacientes han mostrado signos de rechazo humoral sin compromiso funcional.

Además de ser eficaces al disminuir la necesidad de IS, estos protocolos han demostrado ser relativamente seguros. La principal preocupación en pacientes con trasplante de MO es la EICH, aunque el mayor riesgo de presentar este fenómeno, especialmente de episodios severos, lo tienen pacientes con quimerismo completo (76,82). Aunque hasta el momento no se ha presentado este fenómeno, hay otros asuntos que deberían ser observados con detalle, como el llamado síndrome del injerto, que solo se ha visto en pacientes del grupo del MGH (78). Se ha evidenciado correlación entre la pérdida del quimerismo, la reaparición de elementos hematológicos del receptor y la aparición de este síndrome, por lo que se cree que es un fenómeno inmunológico en el que reaparecen células T de memoria sensibilizadas a antígenos del donante (76). También se ha postulado que este fenómeno se debe a la rápida reconstitución del sistema inmune, por lo que los pacientes podrían beneficiarse de esquemas con una mayor depleción de la línea linfóide, de modo que la reconstitución inmune fuese menos abrupta. Hay muchas variables que podrían explicar la aparición de síndrome del injerto en el grupo del MGH, como la ausencia de quimerismo persistente y el régimen preparatorio, pero queda claro que esta entidad pone en riesgo la sobrevida del injerto, pues los tres injertos perdidos en este grupo iniciaron con lesión renal aguda secundaria a síndrome del injerto, haciendo al protocolo potencialmente nocivo en comparación con el tratamiento inmunosupresor estándar.

En cuanto al ensayo en pacientes con trasplante de miembro superior, preocupa que se hayan identificado hallazgos compatibles con rechazo humoral y rechazo crónico, ambas complicaciones poco frecuentes en ACV, tanto que muchos autores consideran que los pacientes con este tipo de trasplantes no desarrollan estas condiciones (60,61). Se podría pensar que las células hematopoyéticas trasplantadas son las responsables de estos fenómenos, por lo que valdría la pena intentar una depleción más vigorosa de células B para evitar el rechazo humoral. Aunque hasta el momento no hay evidencia de que esto tenga repercusión funcional, hay que tener en cuenta que al momento del estudio el seguimiento había sido aún muy corto para esperar alteraciones funcionales. Por tanto, es necesario esperar nuevos reportes de estos pacientes para observar desenlaces como sobrevida del injerto, funcionalidad y hallazgos histológicos para poder vigilar la aparición de rechazo humoral crónico y para determinar la seguridad de este protocolo con respecto al tratamiento estándar.

Tanto los pacientes con síndrome del injerto como los del grupo de Pittsburgh tienen en común que no desarrollaron quimerismo persistente y que ambos tuvieron signos de rechazo humoral en alguna medida; esto hace pensar que el desarrollo de quimerismo persistente podría evitar este fenómeno. Otra aproximación potencialmente útil para evitar el rechazo humoral es utilizar regímenes similares al utilizado por el grupo del MGH con dosis altas de rituximab, el cual evitó la aparición de rechazo humoral agudo; esto se debe hacer teniendo en cuenta el reto que constituye desarrollar quimerismo mixto persistente.

Está claro que el quimerismo es una condición para desarrollar tolerancia; sin embargo, no es claro si es necesario desarrollarlo de forma persistente o si basta con un estado transitorio. Quizá solo se requiere una exposición inicial a las CPA del donante en el momento de la reconstitución del sistema inmune para activar mecanismos como la delección clonal que impidan el desarrollo de células reactivas. Si bien el grupo del MGH incluyó pacientes con quimerismo transitorio en protocolos para suspender la IS y logró hacerlo sin signos de rechazo por un tiempo de hasta 11 años, es cierto que este grupo

tuvo dos pacientes que debieron reiniciar IS por presentar rechazo crónico, lo cual implica un fallo en la tolerancia. Mientras tanto, los grupos que solo incluyeron pacientes con quimerismo persistente han podido suspender la IS en todos estos pacientes, sin signos de rechazo, y ninguno ha requerido reiniciar la medicación. Hay que aclarar que los pacientes que requirieron reiniciar IS lo hicieron entre 5 y 8 años, mientras en los otros dos grupos el máximo tiempo de seguimiento fue de 66 y 48 meses, es decir, aún están en el rango de tiempo en el que se reinició la IS en el primer grupo. Esto implica que, aunque el quimerismo permanente no sea indispensable para hacer tolerancia a un aloinjerto, hay mejores desenlaces con respecto a los pacientes con quimerismo transitorio.

Lo último es un gran problema teniendo en cuenta que en los grupos de Northwest y Stanford hubo pacientes que fallaron en desarrollar quimerismo en cualquiera de sus formas, excluyéndolos de cualquier posibilidad de tolerar sus injertos, por lo que se hace necesario desarrollar, por un lado, protocolos con los que todos los pacientes hagan quimerismo y, por el otro, esquemas con los que se alcance un estado de quimerismo persistente.

El grupo que más se acerca a los resultados esperados es el de Stanford en la segunda cohorte, donde solo un paciente no logró hacer quimerismo y se logró suspender de forma exitosa la IS en 16 pacientes, con un paciente en proceso de suspensión; es llamativa la diferencia en los resultados entre la primera y la segunda cohorte de este grupo: en la primera solo dos pacientes lograron desarrollar quimerismo transitorio, mientras en la segunda solo uno falló al desarrollar quimerismo. Teniendo en cuenta que el régimen preparatorio utilizado fue similar, la mayor diferencia fue que en el primer grupo se utilizaron pacientes “mismatch” y en el segundo “match”. Aunque hubo gran éxito al inducir quimerismo persistente en pacientes “match”, los resultados en pacientes “mismatch”, en los que el desarrollo de tolerancia es teóricamente más complejo, son desalentadores.

Alcanzar un estado de quimerismo mixto persistente ha sido un desafío, ya que por lo general los sujetos expuestos a trasplante de MO desarrollan quimerismo transitorio o quimerismo completo si se trasplantan dosis altas de células hematopoyéticas, lo que es un problema dada la alta incidencia de EICH en esta población.

Hay que considerar la posibilidad de realizar nuevas infusiones de MO en los pacientes que no hayan alcanzado estados quiméricos. En uno de los estudios mencionados se indujo quimerismo completo en un paciente, quien antes había hecho quimerismo transitorio al realizar una nueva infusión de células del donante (73-75); estrategias similares podrían utilizarse para inducir estados de quimerismo persistente, o al menos para aumentar el tiempo de quimerismo transitorio. Esto sería muy útil en pacientes en los que se pierde el quimerismo con rapidez, ya que se prolongaría el estado quimérico y se podría evitar el síndrome del injerto. Sin embargo, al aplicar nuevas infusiones de células hematopoyéticas existe el riesgo de desarrollar quimerismo completo, lo que aumentaría la incidencia de EICH.

Otra aproximación para lograr quimerismo persistente es la infusión intraósea de células hematopoyéticas. En un estudio que compara la infusión intravenosa contra la intraósea para inducción de quimerismo en ratas, el método intraóseo fue 75% más efectivo que el intravenoso; esto podría deberse a que el compartimento óseo supone un microambiente más apropiado para la reproducción de las células hematopoyéticas (83).

Por último, hasta el momento el único grupo que ha intentado instaurar un grupo de control es el del MGH, con lo que ha mostrado una importante disminución de la morbilidad asociada a la eliminación de la IS (78). De esta forma, hace falta incluir grupos control en los próximos estudios realizados para evaluar el comportamiento de la morbilidad al suspender la medicación.

Conclusiones

Los intentos por desarrollar tolerancia operativa, más allá de modelos animales, han dado resultados prometedores. Aunque se ha logrado suspender la IS sin signos de rechazo, aún hay que realizar ajustes, perfeccionar los regímenes preparatorios, establecer protocolos claros de preparación de las células hematopoyéticas trasplantadas y establecer unos criterios de selección claros antes que estos protocolos puedan ser aplicados en la práctica clínica.

Los resultados aún son inconsistentes y, a pesar de que han mostrado ser relativamente seguros, sería imposible extrapolarlos a la práctica clínica. Sin embargo, los hallazgos hacen considerar la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos más amplios y con diseños más ambiciosos.

Es necesario solucionar problemas como la incapacidad para inducir quimerismo en todos los pacientes, la aparición de síndrome del injerto y el desarrollo de rechazo crónico y humoral en pacientes con ACV, esto con miras a hacer trasplantes sin la carga que representa el uso de medicamentos inmunosupresores.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Kawai T, Leventhal J, Madsen JC, Strober S, Turka LA, Wood KJ. Tolerance: one transplant for life. *Transplantation*. 2014;98(2):117-21. <http://doi.org/cn5h>.
2. Whitaker IS, Duggan EM, Alloway RR, Brown C, McGuire S, Woodle ES, et al. Composite tissue allotransplantation: a review of relevant immunological issues for plastic surgeons. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(5):481-92. <http://doi.org/fqtz9r>.
3. Hautz T, Brandacher G, Zelger B, Gorantla VS, Lee AW, Pratschke J, et al. Immunologic aspects and rejection in solid organ versus reconstructive transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(9):3347-53. <http://doi.org/dc4f48>.
4. Gorantla VS, Demetris AJ. Acute and chronic rejection in upper extremity transplantation: what have we learned? *Hand Clin*. 2011;27(4):481-93. <http://doi.org/cq5bvf>.
5. Wekerle T, Blaha P, Koporc Z, Bigenzahn S, Pusch M, Muehlbacher F. Mechanisms of tolerance induction through the transplantation of donor hematopoietic stem cells: central versus peripheral tolerance. *Transplantation*. 2003;75(Suppl 9):21S-5S. <http://doi.org/b42536>.
6. Sachs DH. Transplant Tolerance: Bench to Bedside 26th Annual Samuel Jason Mixter Lecture. *Arch Surg*. 2011;146(5):501-5. <http://doi.org/b88xs4>.
7. Fuchs EJ. Transplantation tolerance: from theory to clinic. *Immunol Rev*. 2014;258(1):64-79. <http://doi.org/f5sbp9>.
8. Leonard DA, Cetrulo CL Jr, McGrouther DA, Sachs DH. Induction of tolerance of vascularized composite allografts. *Transplantation*. 2013;95(3):403-9. <http://doi.org/f4pcs2>.
9. Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol*. 2010;11(1):21-7. <http://doi.org/b3ngs7>.

10. Siachoque H, Satisteban N, Iglesias-Gamarra A. Linfocitos T reguladores: subpoblaciones, mecanismo de acción e importancia en el control de la autoinmunidad. *Rev Colomb Reumatol*. 2011;18(3):203-20.
11. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(3):199-210. <http://doi.org/c3d4mt>.
12. Yong Z, Chang L, Mei YX, Yi L. Role and mechanisms of CD4+CD25+ regulatory T cells in the induction and maintenance of transplantation tolerance. *Transpl Immunol*. 2007;17(2):120-9. <http://doi.org/dms2ft>.
13. Steger U, Kingsley CI, Karim M, Bushell AR, Wood KJ. CD25+CD4+ regulatory T cells develop in mice not only during spontaneous acceptance of liver allografts but also after acute allograft rejection. *Transplantation*. 2006;82(9):1202-9. <http://doi.org/b9h4pf>.
14. Velásquez-Lopera MM, Eaton VL, Lerret NM, Correa LA, Decresce RP, García LF, et al. Induction of transplantation tolerance by allogeneic donor-derived CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells. *Transpl Immunol*. 2008;19(2):127-35. <http://doi.org/fdtmzs>.
15. Corthay A. How do Regulatory T Cells Work? *Scand J Immunol*. 2009;70(4):326-36. <http://doi.org/b825rj>.
16. Bozulic LD, Breidenbach WC, Ildstad ST. Past, Present, and Future Prospects for Inducing Donor-Specific Transplantation Tolerance for Composite Tissue Allotransplantation. *Semin Plast Surg*. 2007;21(4):213-25. <http://doi.org/dtzk7d>.
17. Leonard DA, McGrouther DA, Kurtz JM, Cetrulo CL Jr. Tolerance induction strategies in vascularized composite allotransplantation: mixed chimerism and novel developments. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:863264. <http://doi.org/gb78mb>.
18. Delis S, Ciancio G, Burke GW 3rd, Garcia-Morales R, Miller J. Donor bone marrow transplantation: chimerism and tolerance. *Transpl Immunol*. 2004;13(2):105-15. <http://doi.org/d9eqqh>.
19. Sachs DH, Sykes M, Kawai T, Cosimi AB. Immuno-intervention for the induction of transplantation tolerance through mixed chimerism. *Semin Immunol*. 2011;23(3):165-73. <http://doi.org/bdwbkx>.
20. Gorantla VS, Prabhune KA, Perez-Abadia G, Ildstad ST, Maldonado C, Orhun HI, et al. Composite tissue allotransplantation in chimeric hosts: part I. Prevention of graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2003;75(7):922-32. <http://doi.org/d46q37>.
21. Prabhune KA, Gorantla VS, Perez-Abadia G, Francois CG, Vossen M, Laurentin-Perez LA, et al. Composite tissue allotransplantation in chimeric hosts part II. A clinically relevant protocol to induce tolerance in a rat model. *Transplantation*. 2003;76(11):1548-55. <http://doi.org/fmxgzc>.
22. Ramsamooj R, Lull R, Black KS, Hewitt CW. Composite tissue allografts in rats: IV. Graft-versus-host disease in recipients of vascularized bone marrow transplants. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(5):1365-71. <http://doi.org/djgmqn>.
23. Lanzetta M, Petruzzo P, Vitale G, Lucchina S, Owen ER, Dubernard JM, et al. Human hand transplantation: what have we learned? *Transplant Proc*. 2004;36(3):664-8. <http://doi.org/b45fwc>.
24. Lee WP, Yaremchuk MJ, Pan YC, Randolph MA, Tan CM, Weiland AJ. Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87(3):401-11. <http://doi.org/b9xxvw>.
25. Morelon E, Kanitakis J, Petruzzo P. Immunological issues in clinical composite tissue allotransplantation: where do we stand today? *Transplantation*. 2012;93(9):855-9. <http://doi.org/f3xrk5>.
26. Hewitt CW, Black KS, Henson LE, Achauer BM, Nguyen JH. Lymphocyte chimerism in a full allogeneic composite tissue (rat limb) allograft model prolonged with cyclosporine. *Transplant Proc*. 1988;20(Suppl 2):272-8.
27. Huang WC, Lin JY, Wallace CG, Chuang WY, Wei FC, Liao SK. Vascularized bone grafts within composite tissue allotransplants can autogenerate tolerance through mixed chimerism with partial myeloablative conditioning: An experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1095-103. <http://doi.org/fqs844>.
28. Ildstad ST, Sachs DH. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. *Nature*. 1984;307(5947):168-70. <http://doi.org/bvdpw9>.
29. Sharabi Y, Sachs DH. Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen. *J Exp Med*. 1989;169(2):493-502. <http://doi.org/bgjhtc>.
30. Sykes M. Mechanisms of tolerance induced via mixed chimerism. *Front Biosci*. 2007;12(8-12):2922-34. <http://doi.org/btfcpcv>.
31. Huang CA, Fuchimoto Y, Scheier-Dolberg R, Murphy MC, Neville DMJ Jr, Sachs DH. Stable mixed chimerism and tolerance using a nonmyeloablative preparative regimen in a large-animal model. *J Clin Invest*. 2000;105(2):173-81. <http://doi.org/cmz2k7>.
32. Kawai T, Hoshino T, Fujioka S, Shimizu K, Tanabe K, Okawa T, et al. [Mixed chimerism and immune tolerance induction by low-stress pretreatment before kidney transplantation in monkeys]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1995;18(6):670-4.
33. Kawai T, Sogawa H, Boskovic S, Abrahamian G, Smith RN, Wee SL, et al. CD154 blockade for induction of mixed chimerism and prolonged renal allograft survival in nonhuman primates. *Am J Transplant*. 2004;4(9):1391-8. <http://doi.org/dwtvq9>.
34. Siemionow M, Ortak T, Izzycki D, Oke R, Cunningham B, Prajapati R, et al. Induction of tolerance in composite-tissue allografts. *Transplantation*. 2002;74(9):1211-7.
35. Prabhune KA, Gorantla VS, Maldonado C, Perez-Abadia G, Barker JH, Ildstad ST. Mixed allogeneic chimerism and tolerance to composite tissue allografts. *Microsurgery*. 2000;20(8):441-7. <http://doi.org/ctmdw9>.
36. Khan A, Tomita Y, Sykes M. Thymic dependence of loss of tolerance in mixed allogeneic bone marrow chimeras after depletion of donor antigen. Peripheral mechanisms do not contribute to maintenance of tolerance. *Transplantation*. 1996;62(3):380-7. <http://doi.org/fgbnh6>.
37. Tomita Y, Khan A, Sykes M. Role of intrathymic clonal deletion and peripheral anergy in transplantation tolerance induced by bone marrow transplantation in mice conditioned with a nonmyeloablative regimen. *J Immunol*. 1994;153(3):1087-98.
38. Fuchimoto Y, Yamada K, Shimizu A, Yasumoto A, Sawada T, Huang CH, et al. Relationship between chimerism and tolerance in a kidney transplantation model. *J Immunol*. 1999;162(10):5704-11.
39. Fuchimoto Y, Huang CA, Yamada K, Shimizu A, Kitamura H, Colvin RB, et al. Mixed chimerism and tolerance without whole body irradiation in a large animal model. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1779-89. <http://doi.org/dp9k8w>.
40. Horner BM, Cina RA, Wikiel KJ, Lima B, Ghazi A, Lo DP, et al. Predictors of organ allograft tolerance following hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6(12):2894-902. <http://doi.org/dd48xg>.
41. Kawai T, Cosimi AB, Colvin RB, Powelson J, Eason J, Kozlowski T, et al. Mixed allogeneic chimerism and renal allograft tolerance in cynomolgus monkeys. *Transplantation*. 1995;59(2):256-62. <http://doi.org/fvxq8m>.
42. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Martin X, Guigal V, Dawahra M, et al. [The first transplantation of a hand in humans. Early results]. *Chirurgie*. 1999;124(4):358-65.
43. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapila H, et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet*. 1999;353(9161): 1315-20. <http://doi.org/dd4mj8>.
44. Kanitakis J, Jullien D, Petruzzo P, Hakim N, Claudy A, Revillard JP, et al. Clinicopathologic features of graft rejection of the first human hand allograft. *Transplantation*. 2003;76(4):688-93. <http://doi.org/bj594k>.
45. Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(2):351e-60e. <http://doi.org/f62qb3>.
46. Siemionow MZ, Kulahci Y, Bozkurt M. Composite Tissue Allotransplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(Suppl 6):327-39. <http://doi.org/dfzc5w>.

47. MacKay BJ, Nacke E, Posner M. Hand transplantation--a review. *Bull Hosp Jt Dis.* 2014;72(1):76-88.
48. Hautz T, Brandacher G, Engelhardt TO, Pierer G, Lee WP, Pratschke J, *et al.* How reconstructive transplantation is different from organ transplantation--and how it is not. *Transplant Proc.* 2011;43(9):3504-11. <http://doi.org/b8bj62>.
49. Swearingen B, Ravindra K, Xu H, Wu S, Breidenbach WC, Ildstad ST. Science of Composite Tissue Allotransplantation. *Transplantation.* 2008;86(5):627-35. <http://doi.org/fdgv87>.
50. Ravindra KV, Ildstad ST. Immunosuppressive protocols and immunological challenges related to hand transplantation. *Hand Clin.* 2011;27(4):467-79. <http://doi.org/bvbm5k>.
51. Madani H, Hettiaratchy S, Clarke A, Butler PE. Immunosuppression in an emerging field of plastic reconstructive surgery: composite tissue allotransplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(3):245-9. <http://doi.org/dqvxfk>.
52. Bos JD, Zonneveld I, Das PK, Krieg SR, van der Loos CM, Kapsenberg ML. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol.* 1987;88(5):569-73. <http://doi.org/ckqzft>.
53. Bos JD, Luiten RM. Skin immune system. *Cancer Treat Res.* 2009;146:45-62. <http://doi.org/b6xrv6>.
54. Aoki T, Fujinami T. Demonstration of tissue-specific soluble antigens in human skin by immunodiffusion. *J Immunol.* 1967;98(1):39-45.
55. Moise A, Constantinescu I, Serbanescu B, Gingiu CV, Zamfirescu DG, Lascar I. Hand transplant--a challenge in immunological management of patients. *J Med Life.* 2011;4(3):287-90.
56. Hautz T, Zelger B, Grahmmer J, Krapf C, Amberger A, Brandacher G, *et al.* Molecular markers and targeted therapy of skin rejection in composite tissue allotransplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1200-9. <http://doi.org/dwwf8f>.
57. Granger DK, Briedenbach WC, Pidwell DJ, Jones JW, Baxter-Lowe LA, Kaufman CL. Lack of donor hyporesponsiveness and donor chimerism after clinical transplantation of the hand. *Transplantation.* 2002;74(11):1624-30. <http://doi.org/bhkj7>.
58. Mathes DW, Randolph MA, Solari MG, Nazzari JA, Nielsen GP, Arn JS, *et al.* Split tolerance to a composite tissue allograft in a swine model. *Transplantation.* 2003;75(1):25-31.
59. Horner BM, Randolph MA, Duran-Struuck R, Hirsh EL, Ferguson KK, Teague AG, *et al.* Induction of tolerance to an allogeneic skin flap transplant in a preclinical large animal model. *Transplant Proc.* 2009;41(2):539-41. <http://doi.org/dvq2m4>.
60. Kanitakis J, McGregor B, Badet L, Petruzzio P, Morelon E, Devauchelle B, *et al.* Absence of C4d deposition in human composite tissue (hands and face) allograft biopsies: an immunoperoxidase study. *Transplantation.* 2007;84(2):265-7. <http://doi.org/bpffj3>.
61. Kaufman CL, Ouseph R, Blair B, Kutz JE, Tsai TM, Scheker LR, *et al.* Graft vasculopathy in clinical hand transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(4):1004-16. <http://doi.org/b43w>.
62. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 1):170-85. <http://doi.org/f27mmk>.
63. Reyes J, Zeevi A, Ramos H, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, *et al.* Frequent Achievement of a drug-free State after orthotopic liver transplantation. *Transpl Proc.* 1993;25(6):3315-9.
64. Ramos HC, Reyes J, Abuelmagd K, Zeevi A, Reinsmoen N, Tzakis A, *et al.* Weaning of immunosuppression in long-term liver transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59(2):212-7.
65. Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, *et al.* Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997;63(2):243-9.
66. Bowen DG, Zen M, Holz L, Davis T, McCaughan GW, Bertolino P. The site of primary T cell activation is a determinant of the balance between intrahepatic tolerance and immunity. *J Clin Invest.* 2004;114(5):701-12. <http://doi.org/fkjbch>.
67. Benseler V, Warren A, Vo M, Holz LE, Tay SS, Le Couteur DG, *et al.* Hepatocyte entry leads to degradation of autoreactive CD8 T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(40):16735-40. <http://doi.org/cbmhk4>.
68. Sun J, McCaughan GW, Gallagher ND, Sheil AG, Bishop GA. Deletion of spontaneous rat liver allograft acceptance by donor irradiation. *Transplantation.* 1995;60(3):233-6. <http://doi.org/czw8c6>.
69. Tu YZ, Arima T, Flye MW. Rejection of spontaneously accepted rat liver allografts with recipient interleukin-2 treatment or donor irradiation. *Transplantation.* 1997;63(2):177-81. <http://doi.org/b4kdhx>.
70. Sun J, Sheil AG, Wang C, Wang L, Rokahr K, Sharland AF, *et al.* Tolerance to rat liver allografts IV. Acceptance depends on the quantity of donor tissue and on donor leukocytes. *Transplantation.* 1996;62(12):1725-30. <http://doi.org/fbtckv>.
71. Beaudreuil S, Samuel D, Rouas-Freiss N, Durrbach A. New aspect of immunosuppressive treatment in liver transplantation. How could you induce tolerance in liver transplantation? *Transpl Immunol.* 2007;17(2):98-107. <http://doi.org/bwvvt7>.
72. Creput C, Durrbach A, Samuel D, Eschwege P, Amor M, Kriaa F, *et al.* Incidence of renal and liver rejection and patient survival rate following combined liver and kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(3):348-56. <http://doi.org/czfmds>.
73. Spitzer TR, Delmonico F, Tolkoff-Rubin N, McAfee S, Sackstein R, Saidman S, *et al.* Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. *Transplantation.* 1999;68(4):480-4. <http://doi.org/c6xsm3>.
74. Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, Kawai T, Fehr T, Delmonico F, *et al.* Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: in vivo and in vitro analyses. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2121-33. <http://doi.org/dtz9nf>.
75. Spitzer TR, Sykes M, Tolkoff-Rubin N, Kawai T, McAfee SL, Dey BR, *et al.* Long-term follow-up of recipients of combined human leukocyte antigen-matched bone marrow and kidney transplantation for multiple myeloma with end-stage renal disease. *Transplantation.* 2011;91(6):672-6. <http://doi.org/c9s57k>.
76. Elias N, Cosimi AB, Kawai T. Clinical trials for induction of renal allograft tolerance. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20(4):406-11. <http://doi.org/f7sxnM>.
77. Kawai T, Sachs DH, Sykes M, Cosimi AB. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1850-2. <http://doi.org/cn8h>.
78. Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E, *et al.* Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant.* 2014;14(7):1599-611. <http://doi.org/f57mrw>.
79. Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, Lowsky R, Hoppe R, Dejbakhsh-Jones S, *et al.* Chimerism, graft survival and withdrawal of immunosuppressive drugs in HLA matched and mismatched patients after living donor kidney and hematopoietic cell transplantation. *Am J Transpl.* 2015;15(3):695-704. <http://doi.org/f62524>.
80. Leventhal JR, Elliott MJ, Yolcu ES, Bozulic LD, Tollerud DJ, Mathew JM, *et al.* Immune reconstitution/immunocompetence in recipients of kidney plus hematopoietic stem/facilitating cells transplants. *Transplantation.* 2015;99(2):288-98. <http://doi.org/f6236v>.
81. Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, Zeevi A, Demetris AJ, Lunz JG, *et al.* Upper-extremity transplantation using a cell-based

- protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg*. 2013;257(2):345-51. <http://doi.org/f4kft8>.
82. Sykes M, Preffer F, McAfee S, Saidman SL, Weymouth D, Andrews DM, *et al*. Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1999;353(9166):1755-9. <http://doi.org/c8cn8f>.
83. Siemionow MZ, Klimczak A, Unal S. Different routes of donor-derived hematopoietic stem cell transplantation for donor-specific chimerism induction across MHC barrier. *Transplant Proc*. 2005;37(1):62-4. <http://doi.org/d2974h>.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65770>

Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata

An updated and global review on prostate cancer

Recibido: 20/06/2017. Aceptado: 22/10/2017.

Herney Andrés García-Perdomo^{1,2} • James Alejandro Zapata-Copete^{2,3} • Adalberto Sánchez^{1,4}¹ Universidad del Valle - Escuela de Medicina - Departamento de Cirugía General - Sección de Urología - Cali - Colombia.² Universidad del Valle - Facultad de Salud - Grupo Investigación en Urología (UROGIV) - Cali - Colombia.³ Universidad Libre - Sede Cali - Departamento Epidemiología - Cali - Colombia.⁴ Universidad del Valle - Escuela de Ciencias Básicas - Grupo de investigación LABIOMOL - Cali - Colombia.

Correspondencia: Herney Andrés García-Perdomo. Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Calle 4B No. 36-00, edificio: 100, oficina: Escuela de Medicina. Teléfono: +57 2 3212100, ext.: 4118; celular: +57 3212195102. Cali. Colombia. Correo electrónico: Herney.garcia@correounivalle.edu.co.

| Resumen |

Introducción. El cáncer de próstata es una patología importante en la salud pública y tiene alto impacto mundial. El conocimiento y manejo de esta enfermedad debe ser del dominio de todo médico general y especialista que tenga a cargo pacientes que la padezcan.

Objetivo. Obtener una visión actualizada de la epidemiología, los factores de riesgo, la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda en las bases de datos Embase y MEDLINE desde enero del 2000 hasta marzo del 2017 mediante la cual se hizo un recorrido a través de las condiciones de riesgo, tamizaje, diagnóstico, nuevos biomarcadores y tratamiento del cáncer de próstata.

Resultados. Factores genéticos y medioambientales son foco de estudio en la actualidad. La sospecha diagnóstica del cáncer de próstata sigue siendo con el antígeno específico prostático y el tacto rectal y su diagnóstico se debe hacer con la biopsia de próstata. Se han hecho cambios importantes en cuanto a la clasificación y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

Conclusión. Existe mucha investigación en curso y por venir sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de esta condición tan importante, relevante y pertinente para los hombres alrededor del mundo.

Palabras clave: Próstata; Neoplasias de la Próstata; Biomarcadores; Revisión (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Prostate cancer is a major public health concern with a high impact worldwide. Knowledge and management of this disease should be mastered by general practitioners and specialists who treat patients with this pathology.

Objective: To obtain an updated and detailed review of the epidemiology, risk factors, classification, diagnosis and treatment of prostate cancer.

Materials and methods: A search was carried out in the Embase and MEDLINE databases from January 2000 to March 2017, comprising risk factors, screening, diagnosis, new biomarkers and treatment of prostate cancer.

Results: Genetic and environmental factors are currently the focus of studies. Prostate-specific antigen and digital rectal examination are still used to suspect prostate cancer, while diagnosis is achieved with a prostate biopsy. Important changes have been made regarding the classification and treatment of patients with this disease.

Conclusion: Significant changes have been made in the area. Several ongoing and upcoming researches on prevention, diagnosis and treatment of this condition are available, which are relevant for men around the world.

Keywords: Prostate; Prostatic Neoplasms; Biomarkers; Review (MeSH).

García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Sánchez A. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):429-37. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65770>.

García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Sánchez A. [An updated and global review on prostate cancer]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):429-37. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65770>.

Introducción

Dada su frecuencia en las poblaciones, el cáncer de próstata (CAP) es una patología de importancia en la salud pública a nivel nacional e internacional (1). Debido a las dificultades del sistema de salud, la poca disponibilidad de especialistas y la alta prevalencia, el conocimiento de esta condición debe ser del dominio de todo médico general y no se debe quedar en esferas de la medicina especializada como la urología y la oncología. No obstante, el tratamiento, de manera integral, debe ser dado por centros de excelencia en cáncer (2).

El objetivo de esta investigación fue obtener una visión actualizada a través de una revisión detallada y al día de la epidemiología, los factores de riesgo, la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento del CAP.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Embase y MEDLINE (a través de OVID) desde enero de 2000 hasta marzo de 2017. Las palabras clave utilizadas fueron: “prostate” OR “prostate, neoplasm” AND “diagnosis” OR “treatment”. Además, se realizó una exhaustiva evaluación manual de la bibliografía proporcionada en los artículos encontrados.

Resultados y discusión

Epidemiología

El CAP es la neoplasia con mayor frecuencia en hombres alrededor del mundo y representa la segunda causa de muerte por cáncer en esta población en EE. UU. (3). Esta patología presenta una incidencia de 131.5 por cada 100 000 habitantes (3) con una distribución según raza de 123 por cada 100 000 habitantes en la raza blanca y 208 por cada 100 000 habitantes en la raza negra (4). Se estima que 1 de cada 7 hombres serán diagnosticados a lo largo de su vida con CAP y que 1 de cada 38 hombres morirán como consecuencia de este (5).

El estudio GLOBCAN notificó que en países del norte de Europa (Dinamarca, Noruega y Suecia) se ha incrementado el diagnóstico de CAP 8.2% por año; sin embargo, se presenta una mortalidad en descenso desde el 2000 de 3.1% por año (6). En EE. UU. y Canadá se han encontrado datos similares, con una incidencia estable de 4.3% y una disminución en la mortalidad de 3.1%; no obstante, en países en vía de desarrollo la mortalidad ha ido en aumento (6,7). En cuanto a la epidemiología nacional, Colombia tiene una de las incidencias más bajas de CAP en Latinoamérica y una proporción de 28% entre incidencia y mortalidad, un valor muy cercano al promedio mundial de 28.6% e inferior al de países como Ecuador (40.41%), Cuba (46.65%) y Perú (37.74%) (6); del igual forma, la mortalidad ha disminuido en los últimos 4 años (7) y las regiones con el mayor número de pacientes con CAP reportados son Bogotá D.C., Valle y Antioquia (las regiones más pobladas y con mayor cantidad de urólogos) (5,7).

Factores de riesgo

Raza

Los pacientes de raza negra presentan mayor prevalencia de CAP (8); además, en esta población se presenta a edades más tempranas y con mayor volumen tumoral, mayor antígeno prostático y peor pronóstico (9,10). Algunos autores relacionan estos resultados con

las inequidades sociales y dificultades de acceso a servicios de salud a las que se expone esta población (11); sin embargo, existe mucha más evidencia que sustenta la raza como factor riesgo para CAP. Por otro lado, se han encontrado tasas mucho menores en asiáticos, lo cual se ha relacionado con la dieta, los estilos de vida y los factores ambientales (12).

Historia familiar

Cerca del 10-15% de los hombres con CAP tienen, por lo menos, un familiar con antecedente de esta patología (8,13). Se estima que contar con un familiar de primer grado de consanguinidad con CAP incrementa el RR 2 a 4 veces y es 5 veces mayor si son dos los familiares con dicho diagnóstico.

Inflamación

La inflamación crónica se considera un factor de riesgo dado que conlleva a hiperproliferación celular; esto, a su vez, genera una alteración en los niveles de antioxidantes, en la reparación del DNA y en la apoptosis. Además, se ha encontrado que el antecedente de una infección de transmisión sexual tiene un OR=1.5 (14) y haber tenido o tener prostatitis tiene un OR=1.57 (15). A pesar de ser una de las hipótesis más fuertes, aún no es claro el mecanismo que llevaría a la inflamación a producir el CAP o si es una causa suficiente para su desarrollo.

Estrés oxidativo

Algunos estudios han sugerido que las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el superóxido o el peróxido, crean un ambiente de mutagénesis propicio para el inicio del CAP (16,17). Este elemento podría estar asociado con la hipótesis de la inflamación crónica.

Andrógenos

Existe evidencia de que un aumento en la concentración de los niveles de testosterona incrementa la incidencia de CAP, aunque no se ha establecido una relación dosis-respuesta ni una concentración a partir de la cual se incrementa el riesgo; además, no se ha encontrado mayor riesgo de CAP en pacientes con hipogonadismo tratados con terapia de reemplazo de testosterona (18).

Estrógenos

Se ha evidenciado que los estrógenos pueden predisponer e incluso causar CAP. En este aspecto es necesario recalcar que el 17 β -estradiol ya se ha clasificado como carcinógeno, sobre todo en cáncer de mama y endometrial. Se cree que el efecto de los estrógenos en el CAP es causado por mutaciones directas a través de la regulación por efectos epigenéticos o por alteración endocrina propiamente dicha (19).

Dieta

Diversos estudios han sugerido que una dieta baja en grasas y calcio y con aumento en el consumo de vitamina E y licopenos, así como el ejercicio regular, podrían comportarse como factores protectores para el desarrollo de CAP. Por otro lado, la ingesta elevada de grasas saturadas de origen animal y las carnes rojas han sido descritas como factores de riesgo; sin embargo, los hallazgos no son consistentes entre los diferentes estudios, por ejemplo, en el estudio SELECT no se demostró el factor protector del uso de la vitamina E ni el selenio (20).

Aumento de niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)

El factor de crecimiento similar a la insulina es un factor mitogénico y antiapoptótico. Altos niveles implican más riesgo de CAP (21); sin embargo, otros estudios no lo encuentran como factor de riesgo.

Genética

Se han encontrado alteraciones en genes supresores como el p53 y el PTEN, los cuales se relacionan con aumento de la incidencia y progresión y agresividad del CAP. Entre otros genes alterados se ha encontrado: oncogén RAS, EIF3S3, BCL2 (anti-apoptosis), EGFR, FGFR2c, ERBB2, BRCA 2, MET, además de algunas mutaciones en el cromosoma 1 (riesgo CAP familiar) y 8 (cáncer esporádico). Asimismo, se han evidenciado polimorfismos genéticos en algunas enzimas como: 5 alfa reductasa, mayor en raza negra; receptor de vitamina D (VDR), el cual ha sido reconocido como un factor protector, aunque en pacientes de raza negra se disminuye e incrementa el riesgo de CAP; receptor androgénico (AR), el cual aumenta el riesgo de CAP familiar, y telomerasa, un factor para cáncer esporádico.

Muchas de las investigaciones han centrado su atención en el gen BRCA2 (Breast Cancer susceptibility protein type 2), el cual presenta un patrón de herencia autosómica dominante con una dominancia incompleta. Este gen codifica para una proteína del mismo nombre, cuya función es actuar como centro reclutando proteínas reguladoras para reparar las rupturas de doble cadena por recombinación homóloga; además, facilita la reparación de cadenas simples al promover la formación del complejo RAD51-ssDNA (cadena simple de DNA) (22).

A lo largo de la historia, el gen BRCA2 se ha relacionado con el cáncer de mama; sin embargo, hallazgos recientes indican que este puede jugar un papel importante en el CAP. No se ha logrado identificar con certeza el mecanismo por el cual sus mutaciones predisponen al desarrollo del CAP, aunque por su función se deduce que alteraciones y mutaciones de este predisponen a una menor reparación de los daños del genoma, lo cual podría resultar en alteraciones del ciclo celular y, por consiguiente, en una mayor proliferación celular.

Por lo general, los pacientes con mutaciones del gen BRCA2 presentan mayor incidencia de CAP (23), estadios más avanzados (T3-T4), fenotipos más agresivos y menor sobrevida a pesar de recibir un tratamiento local con intento curativo similar (24).

Obesidad

Algunos autores sugieren que la obesidad juega un papel en el desarrollo del CAP, pues se cree que la resistencia a la insulina producida por la obesidad lleva a una elevación de esta hormona, la cual, por su capacidad anabólica, podría generar desarrollo de cáncer o su progresión (25). Se cree que los obesos tienen menos probabilidad de tener el antígeno específico prostático (PSA) elevado y por consiguiente menos probabilidad de realización de biopsia y de diagnosticar CAP; esto, junto a las asociaciones con los niveles circulantes de hormonas metabólicas y sexuales, lleva a que se sugiera a la obesidad como un factor de riesgo para CAP agresivo (26).

Alcohol

La relación de la ingesta de alcohol con el CAP es controvertida. Rota *et al.* (27), en un metaanálisis con 52 899 casos de cáncer (50 estudios de casos y controles y 22 cohortes), no encontraron

evidencia material entre la ingesta de alcohol y CAP, incluso no se hallaron diferencias estadísticas en el grupo de alta ingesta (≥ 4 bebidas alcohólicas al día) (27).

Cigarrillo

Es conocida la capacidad cancerígena del tabaco, así como el mecanismo por el cual se genera el daño genético. En el CAP no se ha descrito un aumento en la incidencia, sin embargo sí se ha encontrado que puede generar mayores tasas de muerte que, aunque son modestas, podrían tener impacto a nivel de salud pública por tratarse de un factor de riesgo modificable (28).

Historia natural

En autopsias se ha encontrado una prevalencia a nivel histológico de 30-40% de CAP en hombres >50 años, de 5% o menos en <30 años y de 60-70% en >79 años (29). Se calcula que el 1.5% de estos se hacen detectables por clínica cada año. El CAP es de carácter progresivo y su agresividad biológica está directamente relacionada con el grado de diferenciación celular (escala de Gleason), el TNM, el valor de PSA, entre otros factores.

Clasificación histopatológica

Para la clasificación de histopatología es utilizado el sistema Gleason, el cual expone el grado de diferenciación celular encontrado en el estroma prostático. Esta clasificación está compuesta por dos valores: el grado encontrado más frecuentemente y el siguiente, así se obtiene un valor final (por ejemplo: $4+5=9$), el puntaje va de 2 a 10. En el caso en que los dos valores se encuentren en las mismas proporciones, se coloca el más indiferenciado primero.

La nueva clasificación de Gleason realizada por el Colegio Americano de Patología relaciona la puntuación con el pronóstico que tiene cada grupo (Tabla 1) (30).

Tabla 1. Clasificación de Gleason del Colegio Americano de Patología.

Grado	Puntuación	Características
1	≤ 6	Sólo glándulas bien diferenciadas
2	$3+4=7$	Glándulas predominantemente bien diferenciadas con menor componente de glándulas mal diferenciadas, fusionadas o cribriformes
3	$4+3=7$	Glándulas predominantemente mal diferenciadas, fusionadas o cribriformes con menor componente de las glándulas diferenciadas
4	8 puede $4+4$; $3+5$; $5+3$	Solo glándulas mal diferenciadas, fusionadas o cribriformes; predominantemente glándulas bien diferenciadas y menor componente que carece de glándulas; predominante carencia de glándulas y menor componente de las glándulas bien diferenciadas
5	9 o 10	Carece de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas mal diferenciadas, fusionada o glándulas cribriformes

Fuente: Elaboración con base en Epstein *et al.* (30).

Clasificación clínica y patológica

La clasificación clínica y patológica se realiza con base en la clasificación TNM 2016 (Tabla 2) (31). Esta consta de tres elementos: la T, relacionada con el compromiso tumoral en la glándula y fuera de ella; la N, asociada con el compromiso nodular local, y la M,

relacionada con la extensión o difusión a distancia por metástasis del tumor.

Tabla 2. Clasificación TNM para cáncer de próstata.

Tumor primario, (T) clínico	TX	El tumor primario no puede ser evaluado
	T0	No hay evidencia de tumor primario
	T1	El tumor primario no es clínicamente aparente (no visible, no palpable)
	T1a	Tumor incidental en 5% o menos del tejido prostático resecao
	T1b	Tumor incidental en más del 5% del tejido prostático resecao
	T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja (por elevación del APE)
	T2	Tumor primario confinado a la próstata
	T2a	Tumor compromete <50% de un lóbulo
	T2b	Tumor compromete >50% de un lóbulo
	T2c	Tumor compromete ambos lóbulos
	T3	El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática (invasión al ápex prostático o a la capsula prostática es clasificado como T2).
	T3a	Extensión extracapsular unilateral o bilateral
	T3b	El tumor compromete vesículas seminales
	T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevadores del ano o pared pélvica
	El tumor detectado por biopsia en uno o ambos lóbulos prostáticos, que no es palpable o visible por imagenología, se clasifica como T1c.	
	Márgenes positivos deben ser indicados como R1 (enfermedad microscópica residual)	
Ganglios linfáticos regionales (N)	Nx	Metástasis regionales no evaluables
	N0	No hay metástasis regionales
	N1	Metástasis en uno o varios ganglios regionales
Metástasis a distancia (M)	Mx	Metástasis a distancia no evaluables
	M0	No hay metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	A ganglios linfáticos no regionales
	M1b	A hueso
	M1c	A otro sitio
	Cuando hay más de un sitio de metástasis se clasifica como M1c	

Fuente: Elaboración con base en (31).

Estadificación

La estadificación del CAP se muestra en la Tabla 3. Para determinar este estadio hay que tener en cuenta que si el PSA o el valor de Gleason no están disponibles, la clasificación debe tener en cuenta el T o el valor de PSA o el Gleason que esté disponible.

Tabla 3. Estadificación del cáncer de próstata.

Estadio	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-T2a	N0	M0	X	X
IIa	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 - <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	X	X
IIb	T2c	N0	M0	Cualquier	Cualquier
	T1-2	N0	M0	≥20	Cualquier
	T1-2	N0	M0	Cualquier	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier	Cualquier
IV	T4	N0	M0	Cualquier	Cualquier
	Cualquier	N1	M0	Cualquier	Cualquier
	Cualquier	Cualquier	M1	Cualquier	Cualquier

T: tumor; N: nódulo; M: metástasis; PSA: antígeno específico prostático. Fuente: Elaboración con base en (31).

Clasificación de riesgo para carcinoma localizado

La clasificación de riesgo para carcinoma localizado utilizada por tradición para el CAP es la de D’Amico (Tabla 4) (32). Sin embargo, durante los últimos años se han generado diferentes cambios de acuerdo al pronóstico tan heterogéneo que puede presentarse con diferentes factores, por lo cual se han realizado modificaciones y una nueva clasificación sugerida por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Tabla 5) (33).

Tabla 4. Clasificación de D’Amico para carcinoma localizado.

Riesgo	PSA	Gleason	TNM
Bajo	≤ 10	≤ 6	≤ T2a
Intermedio	10 a 20	7	T2b
Alto	>20	≥ 8	≥ T2c

PSA: antígeno específico prostático; TNM: tumor, nódulo, metástasis. Fuente: Elaboración con base en D’Amico *et al.* (32).

Tabla 5. Nueva clasificación para carcinoma localizado sugerida por la National Comprehensive Cancer Network.

Riesgo	PSA	Gleason	TNM	Otros
Muy bajo	<10	≤6	T1c	<3 cores de la biopsia positivos, todos con <50% del core comprometido; Densidad de PSA <15 ng/mL/gr
Bajo	<10	≤6	T1-T2a	
Intermedio	10 a 20	7	T2b-T2c	
Alto	>20	8 a 10	T3a	

PSA: antígeno específico prostático; TNM: tumor, nódulo, metástasis. Fuente: Elaboración con base en (33).

Diagnóstico

En la actualidad, el PSA y el tacto rectal constituyen los métodos diagnósticos más usados en la clínica para detectar el CAP; sin embargo, estos tienen bajo rendimiento diagnóstico, tanto a nivel individual como en conjunto (5).

Antígeno específico prostático

El PSA, también llamado calicreína III, es una glicoproteína de 34kDA, la cual es casi exclusiva de las células epiteliales prostáticas y circula unida a la alfa-1-antiquimiotripsina y la alfa-2-macroglobulina; su función es dividir la semenogelina I y II en polipéptidos de menor tamaño, evitando así formación del coágulo seminal (34-38).

El PSA es encontrado en el fluido prostático en concentraciones de 1 000 000 ng/mL; en condiciones normales una pequeña cantidad —<4 ng/mL— es liberada al torrente sanguíneo, pero en un proceso neoplásico estos niveles se elevan (34). Por tal motivo se considera realizar biopsia de próstata a aquellos hombres con un nivel de PSA sérico >4ng/mL (34). Sin embargo, este valor también se ha encontrado elevado en otras patologías como cáncer de mama, carcinoma de células renales, cáncer de ovario, neoplasia suprarrenal (39) y patologías urológicas como hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatitis, cistitis, instrumentación y cirugía del tracto urinario reciente (34,40). Cabe aclarar que el tacto rectal no incrementa los valores de PSA.

Según la American Cancer Society, la sensibilidad del PSA para valores de referencia de 4 ng/mL y 3 ng/mL para el diagnóstico de cáncer es de 21% y 32%, respectivamente. La especificidad es de 91% para valores de corte de 4 ng/mL y de 85% para valores de 3 ng/mL (41).

En el estudio PLCO, en lo concerniente a CAP, se evaluaron hombres entre los 55 y los 74 años, a quienes se les realizó tamizaje anual con PSA durante 13 años. Como resultado se obtuvo que realizar tamizaje con PSA no lleva a disminución de la incidencia de CAP (RR: 1.09, IC95%: 0.87-1.36) (42).

Otro gran estudio fue el ERSPC, donde se realizó tamizaje con PSA durante 11 años a hombres de ciertos países europeos, evaluando la mortalidad por CAP. Los resultados indicaron una reducción relativa del 21% en las tasas de mortalidad (RR: 0.79, IC95%: 0.68-0.91) (43).

Un metaanálisis de Cochrane realizado en el 2011 resumió los resultados de cinco experimentos poblacionales con un total de 341 351 participantes y mostró que realizar tamizaje con PSA es efectivo para la detección de CAP (RR: 1.35, IC95%: 1.06-1.72); sin embargo, esta prueba no disminuyó la mortalidad (RR: 0.95, IC95%: 0.85-1.07) (44), de manera tal que en la actualidad no se recomienda realizar tamizaje poblacional de CAP.

No existe evidencia suficiente para determinar la mejor medida de tamización en salud pública, por ahora se sugiere tamizaje de oportunidad en hombres entre 50-70 años (de acuerdo a la expectativa de vida de la población) que ingresen a la consulta del urólogo y pacientes con factores de riesgo (raza negra y familiares con CAP).

Es de vital importancia hacer claridad en que al decidir el inicio de la búsqueda del diagnóstico del CAP debe realizarse el tacto rectal en conjunto con PSA.

Otros biomarcadores en el diagnóstico del cáncer de próstata

La falencia del PSA ha llevado a la necesidad de identificar nuevos biomarcadores con mayor sensibilidad y especificidad que permitan alcanzar un diagnóstico temprano del CAP (5). El PSA, al encontrarse elevado tanto en condiciones benignas (hiperplasia prostática benigna)

como malignas (45), ha generado que se soliciten biopsias costosas e innecesarias a pacientes que no lo requerían desde un comienzo (45). Como consecuencia, se han explorado otras técnicas y moléculas para hacer un diagnóstico más específico, tales como el PCA3, la microglobulina, las mucinas, entre otras (5). Algunos de estas técnicas fueron incluidas en una revisión detallada publicada con anterioridad por Esquivel-Parra *et al.* (5), pero se sugiere revisar para profundizar en el tema.

Otras herramientas que intentan disminuir el número de biopsias innecesarias, pero que aún no han tenido éxito y se utilizan para pacientes con valores de PSA entre 4 y 10 ng/mL, son:

Relación PSA libre/PSA total: con relación a éste ítem, la relación eleva la especificidad para el diagnóstico del CAP en aquellos casos con los niveles mencionados ante presencia de duda en cuanto a la indicación para la toma de biopsia.

El PSA puede transitar en el suero libremente (fPSA) o acompañado de inhibidores de proteasa (cPSA) con el fin de evitar proteólisis. Al sumar el fPSA y cPSA se obtiene el PSA sérico total (tPSA), gran parte de este (70-90%) puede estar ligado a alfa-1-antiquimiotripsina y en menor proporción a la alfa-2-macroglobulina, alfa-1 antitripsina o a un inhibidor de la proteína C (38). En consecuencia, cerca del 10-30% del tPSA circula libremente (fPSA) (5).

Con índices <0.07, la probabilidad de CAP es casi del 90%. Aún no se encuentra definido un valor límite, sin embargo se recomienda el uso de 0.20 para decidir entre biopsia o seguimiento; los valores por encima de este sugieren un diagnóstico y tratamiento adecuado para hiperplasia prostática benigna. Por otro lado, se sugiere la realización de biopsia en valores menores a este por la probabilidad elevada de CAP.

Densidad de PSA: este ítem se calcula con base en el valor de PSA total dividido por el volumen de la próstata en cm³ (determinado por ecografía). Se sugiere realizar biopsia ante valores >0.15 ng/mL/cm³, ya que estos sugieren adenocarcinoma.

Velocidad de PSA: con relación a este ítem, se encuentra que un valor >0.75 ng/mL/año, sugiere la presencia de cáncer. Además, para aquellos pacientes que han sido sometidos a prostatectomía por patología benigna, sugieren un incremento >0.4 ng/mL/año.

Aunque se cuenta con todas estas herramientas para intentar elevar la especificidad del PSA, hasta el momento no han demostrado disminuir el número de biopsias innecesarias y en la actualidad se considera la toma de biopsia prostática en todo paciente con PSA >4 ng/mL; sin embargo, algunos autores sugieren tomar un valor único de PSA como <2.5 ng/mL (puede ser aplicado para pacientes <50 años dado que faltan estudios para confirmar su valor) para definir la necesidad de biopsia prostática.

Biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía

Es el estándar de oro para el diagnóstico del CAP en la actualidad. Las muestras son tomadas en la periferia prostática, que es el sitio en el que más se presenta carcinoma. Por lo general, en la primera biopsia se deben tomar mínimo seis cilindros por cada lóbulo; en caso de contar con biopsia negativa con persistencia de PSA elevado, es necesario proceder a la realización de una biopsia por saturación (>10-12 muestras/lóbulo). Existen estudios que demuestran que la biopsia de próstata requiere adecuada analgesia/anestesia y el uso de profilaxis antibiótica.

La ecografía transrectal de próstata solo se encuentra indicada si va acompañada de biopsia, no debe realizarse en otra condición. Las

indicaciones para biopsia de próstata son PSA >4ng/mL y presencia de alteraciones en la superficie prostática (nódulo o próstata pétreo) predominantemente, aunque hay variantes que no son el objeto de esta revisión.

Medicina nuclear

La gammagrafía ósea se debe realizar obligatoriamente de manera inicial en pacientes con PSA >10 ng/mL o en aquellos clasificados como de riesgo intermedio y alto. La probabilidad de que los pacientes con niveles de PSA <10 ng/mL tengan una gammagrafía positiva se encuentra por debajo del 1%; sin embargo, un PSA >49 tiene un LR+ (likelihood ratio positivo) >6, es decir, hay 6 veces más probabilidades de encontrar una gammagrafía positiva en pacientes con CAP que en pacientes sin CAP (46).

Tomografía computarizada (TC)

La TC abdominal, al igual que la resonancia magnética (RM), evalúa de forma indirecta la invasión nodal al medir el diámetro de los ganglios linfáticos. Sin embargo, su sensibilidad es baja y la invasión microscópica no puede ser detectada. La sensibilidad es <40%. Si se utiliza un umbral de 10mm, la mediana de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo estimado son de 7%, 100%, 85% y 100%, respectivamente.

Aunque la biopsia por aspiración con aguja fina puede ser un buen complemento en casos con imágenes positivas, la dificultad de alcanzar los ganglios por su posición hace que esta no sea muy sensible para la estadificación y tenga una tasa de falsos negativos de 40%. Para la TC, al igual que la RM, la detección de invasión ganglionar microscópica es <1% en pacientes con puntaje Gleason <8, PSA <20 ng/mL o enfermedad localizada. Su uso debe ser reservado para pacientes de alto riesgo.

Aunque la TC de hueso tiene baja especificidad, se prefiere su uso sobre otras técnicas que evalúan metástasis óseas. Se recomienda su realización en pacientes sintomáticos, sin importar los niveles de PSA, la clasificación de Gleason o el estadio clínico (47).

Resonancia magnética de próstata/pelvis

La imagen ponderada en T2 es la más útil para la estadificación local en la RM. A 1.5T (Tesla), la RM tiene baja sensibilidad para detectar extensión extraprostática de carcinoma (22-82%) o invasión de vesículas seminales (0-71%), pero mayor especificidad (61-100% y 62-100%, respectivamente). La exactitud global de la RM para distinguir las etapas T1/T2 de la T3 es 50-85%; estos resultados se deben a que la RM no puede detectar la extensión extraprostática microscópica, de tal manera que su sensibilidad aumenta con el radio de extensión dentro de la grasa periprostática (47).

El uso de la sonda endorrectal mejora la precisión del estadio a 1.5T, además se ha demostrado una mejor precisión en el uso combinado de sondas endorrectales y externas frente al uso solo de las externas. La alta intensidad de campo permite una alta resolución T2-WI y los resultados a 3T parecen mejores que a 1.5T. Aunque la experiencia del lector sigue siendo de suma importancia, la precisión de la RM a 3T varía entre 67% y 93%, dependiendo de la experiencia del personal. La predicción de la etapa patológica por parte de la RM puede mejorar cuando se combina con datos clínicos. Dada la baja sensibilidad para la extensión extraprostática focal (microscópica), la RM de próstata multiparamétrica no se recomienda para estadificación local en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, puede ser útil en la planificación del tratamiento en seleccionados pacientes de bajo riesgo (48).

Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada

La tomografía por emisión de positrones de 11C- o 18F-colina (PET/TC) tiene una buena especificidad para las metástasis ganglionares, pero la sensibilidad es de 10-73%. En un metaanálisis de 609 pacientes, la sensibilidad y la especificidad de la PET/TC para las metástasis a ganglios pélvicos fue de 62% (IC95%: 51-66) y 92% (IC95%: 89-94), respectivamente (49); dada su baja sensibilidad, esta no se recomienda para la estadificación inicial en metástasis ganglionar, por lo que en la actualidad se están desarrollando estudios con psmaPET-TC (antígeno de membrana específico de próstata-PET/TC).

La PET/TC de 18F-colina muestra una sensibilidad superior a la TC ósea convencional a la hora de evaluar metástasis en hueso. No está claro si la PET/TC de 11C-colina es más sensible que la exploración ósea convencional, pero tiene mayor especificidad con menos lesiones indeterminadas; sin embargo, la relación costo-efectividad de estas intervenciones todavía no se ha evaluado. Por lo tanto, se prefiere la TC ósea sobre la base de la disponibilidad y el costo.

Tratamiento

El tratamiento de elección depende del estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Se pueden emplear seis modalidades:

- Quirúrgica
- Radioterapia externa conformacional
- Braquiterapia
- Hormonoterapia
- Vigilancia activa
- Observación.

Carcinoma de próstata localizado <cT2c, Nx, M0

El abordaje del carcinoma de próstata localizado depende del nivel del riesgo, determinado con anterioridad por D'Amico y las guías del NCCN, realizándose de la siguiente forma:

Riesgo muy bajo: puede realizarse cualquier modalidad del tratamiento. Se han encontrado buenos resultados con la observación y la vigilancia activa para evitar el sobretratamiento; sin embargo, en pacientes con expectativa de vida >10 años se podría considerar el tratamiento quirúrgico.

Riesgo bajo: al igual que en el grupo anterior, puede realizarse cualquier modalidad de tratamiento. La expectativa de vida también cobra un papel importante, ya que en aquellos pacientes con pronóstico <10 años es probable que no se justifique el tratamiento quirúrgico. En aquellos que presenten una expectativa de vida >10 años, y se consideren candidatos a tratamiento quirúrgico, la prostatectomía radical es el tratamiento de elección, sin necesidad de realizar linfadenectomía, la cual ha demostrado mayor efectividad en comparación con la radioterapia (50).

Riesgo intermedio: la prostatectomía radical retropúbica con linfadenectomía pélvica bilateral es el manejo de elección en estos pacientes con expectativa de vida >10 años; este, como todo procedimiento quirúrgico, puede tener complicaciones como sangrado, infección, incontinencia urinaria y disfunción eréctil, sin embargo las de mayor importancia para el paciente son las dos últimas. Cabe aclarar que la frecuencia de estas dos ha disminuido dada la mejoría de la técnica quirúrgica y la preservación de las bandeletas neurovasculares junto con el esfínter externo. Otra

modalidad de tratamiento para estos pacientes es la radioterapia externa, que puede ser 3D conformacional, con intensidad modulada (74- 80 Gy) o braquiterapia de baja tasa (preferible para pacientes de bajo riesgo). Todas tienen complicaciones relacionadas, similares a la cirugía, como incontinencia, disfunción eréctil, proctitis o cistitis. **Riesgo alto:** en este grupo de pacientes el tratamiento se realiza de la misma forma que en el paciente de riesgo intermedio.

Carcinoma de próstata localmente avanzado cT3-4, Nx, M0

Una de las opciones terapéuticas para carcinoma de próstata localmente avanzado es la prostatectomía radical retropúbica con linfadenectomía pélvica bilateral en pacientes jóvenes muy seleccionados, con estadio clínico T3, gleason <8 y PSA <20 ng/mL, esto dado que hasta 25% pueden estar sobreestadificados. Otra opción es la radioterapia externa combinada con terapia hormonal (análogos LHRH neoadyuvante, concurrente y adyuvante (por 1-3 años)).

Carcinoma de próstata avanzado cualquier T, N1, M1

El tratamiento de elección en los pacientes con CAP avanzado es la hormonoterapia (quirúrgica o médica). Los medicamentos que se utilizan en la actualidad para la orquiectomía médica son los análogos LHRH (acetato de leuprolide, acetato de goserelina y acetato de triptorelina) y los antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)(Degarelix), cuyo uso lo debe llevar a cabo personal especializado. A estos medicamentos se les puede adicionar otros emergentes como la abiraterona (inhibidor de la síntesis de testosterona), la enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos) y el radio-223 cuando el paciente es denominado resistente a la castración (51). Los criterios para ser definido como resistente a la castración son (51) nivel de testosterona <50 ng/dl o 1.7 nmol/l más

Progresión bioquímica: tres elevaciones consecutivas del PSA al menos con una semana de diferencia y con resultado en dos incrementos del 50% por encima del nadir y un PSA >2, o

Progresión radiológica: aparición de dos o más lesiones nuevas en una gammagrafía ósea o una lesión de tejidos blandos usando los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Los antiandrógenos se utilizan como coadyuvantes en el tratamiento y existen de dos tipos: esteroideos y no esteroideos. Dentro de estos últimos se encuentran la flutamida, la bicalutamida, entre otros, sin embargo sus indicaciones, dosis y seguimiento deben ser realizados por el especialista (51).

En aquellos pacientes con CAP metastásico y resistente a la castración se pueden hacer clasificaciones de acuerdo con el estado funcional y con la presencia de síntomas o metástasis viscerales. Para aquellos con deterioro del estado funcional, el tratamiento aún está en investigación dado el pobre pronóstico de los pacientes. Por el contrario, para aquellos con buen estado funcional, se cuenta con diferentes tratamientos como los antiandrógenos de nueva generación y la quimioterapia. Los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos podrían recibir abiraterona, enzalutamida y radio 223, mientras que los sintomáticos y que tienen metástasis viscerales son candidatos a quimioterapia (docetaxel o cabazitaxel, como segunda línea), cuyo manejo es dado por el especialista en oncología o en juntas interdisciplinarias (51).

Conclusiones

La presente investigación presenta una visión actualizada en diferentes aspectos del CAP. Se trata de una patología muy frecuente, con una

incidencia que varía entre mantenerse estable o aumentar y una prevalencia que, con claridad, está en aumento, quizá debido a la mejoría para diagnóstico y tratamiento. Con respecto a los factores de riesgo, se tienen los clásicamente reconocidos, como raza, edad y factores genéticos; los que todavía no se ha podido encontrar el rol que juegan, como la alimentación, y algunos que antes se creía eran factores protectores y ahora apuntan a jugar un papel carcinógeno, como los estrógenos.

Es importante realizar una adecuada clasificación y estadificación clínica, anatómica y patológica del CAP, ya que de dicho proceso depende la aproximación y utilización de técnicas de imágenes y radiología, además del tratamiento oportuno, individualizado e indicado según la medicina basada en la evidencia.

La caracterización genética y microbiológica del CAP es hacia donde apuntan y apuntarán la mayoría de esfuerzos e investigaciones, ya que se requieren pruebas con mayor sensibilidad y especificidad que lleven a un diagnóstico más temprano y certero y, de ser posible, faciliten terapias más específicas y menos mórbidas.

Se realizó un recorrido a través de las condiciones de riesgo, tamizaje, diagnóstico, nuevos biomarcadores y tratamiento del CAP. Varios elementos han cambiado en los últimos años, principalmente acerca de la comprensión de la fisiología del cáncer, los factores asociados, la búsqueda de nuevos biomarcadores en cada una de las etapas del cáncer y varios elementos relacionados con el tratamiento; sin embargo, hay mucha investigación en curso acerca de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de esta condición tan importante, relevante y pertinente para los hombres alrededor del mundo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

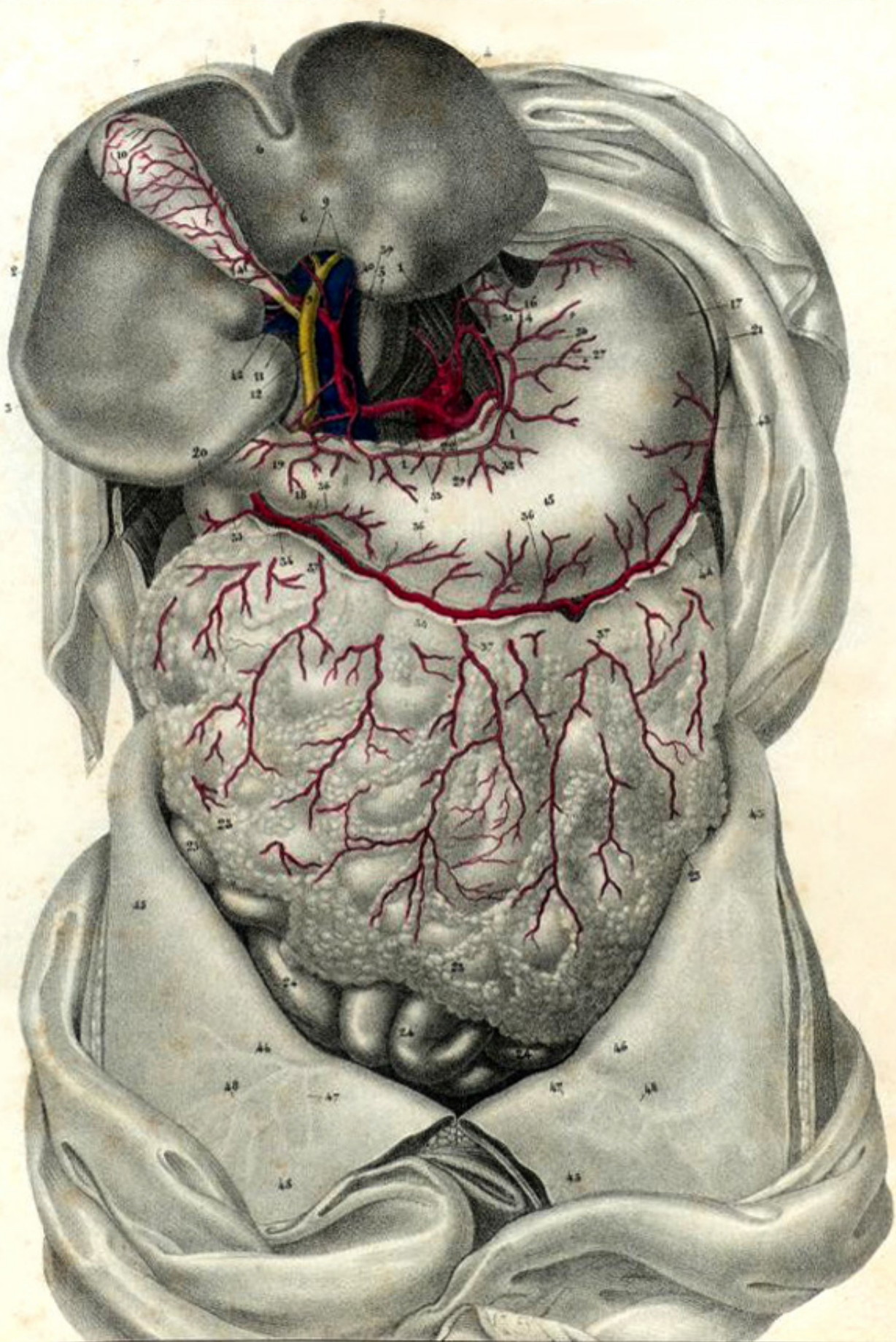
Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Restrepo JA, Bravo LE, García-Perdomo HA, García LS, Collazos P, Carbonell J. Incidencia, mortalidad y supervivencia al cáncer de próstata en Cali, Colombia, 1962-2011. *salud publica de méxico*. 2014;56(5):440-7.
2. García-Perdomo H. Cancer Centers of Excellence in Colombia: A fundamental way to work together. *Urol Colomb*. 2017;26(3):157-8. <http://doi.org/cm95>.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. <http://doi.org/cm96>.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures for African Americans 2016-2018. Atlanta: Cancer Society; 2016.
5. Esquivel-Parra LM, Caicedo-Bolaños AM, Guaitarilla-Soto JM, García-Perdomo HA. Una mirada general a los biomarcadores para la tamización y el diagnóstico temprano del cáncer de próstata. *Urol Colomb*. 2017;26(2):110-6. <http://doi.org/cm97>.
6. Pveda-Matiz JL, Arenas-Reyes NJ, Sáenz-Becerra MP, Daza-Almendrales FP. Evolución de la mortalidad por cáncer de próstata en Colombia: estudio ecológico. *Urol Colomb*. 2014;23(1):3-10. <http://doi.org/f3gmns>.

7. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, *et al.* International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012;61(6):1079-92. <http://doi.org/f2kw49>.
8. Hayes RB, Liff JM, Potters LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, *et al.* Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer.* 1995;60(3):361-64. <http://doi.org/ds5rtn>.
9. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, *et al.* Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5):388-95.
10. Taksler GB, Keating NL, Cutler DM. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. *Cancer.* 2012;118(17):4280-9. <http://doi.org/fz4bg2>.
11. Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK, Aslan M, Ko J, Concato J. 'Race' and prostate cancer mortality in equal-access healthcare systems. *Am J Med.* 2013;126(12):1084-8. <http://doi.org/f2w2hb>.
12. Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer.* 2005;41(6):834-45. <http://doi.org/bdfnh6>.
13. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, *et al.* Family history and prostate cancer risk in black, white, and asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* 1995;141(8):732-40. <http://doi.org/cm98>.
14. Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(4):329-38. <http://doi.org/f6gfv8>.
15. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002;60(1):78-83. <http://doi.org/fkj4sw>.
16. Oh B, Figtree G, Costa D, Eade T, Hruby G, Lim S, *et al.* Oxidative stress in prostate cancer patients: a systematic review of case control studies. *Prostate Int.* 2016;4(3):71-87. <http://doi.org/cm99>.
17. Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK. Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett.* 2009;282(2):125-36. <http://doi.org/c3hf8q>.
18. Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol.* 2015;7(6):378-87. <http://doi.org/cncj>.
19. Nelles JL, Hu WY, Prins GS. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(3):437-51. <http://doi.org/fb648s>.
20. Jurado-Penagos A, García-Perdomo HA. Efectividad de los micronutrientes en la prevención del cáncer de próstata. *Rev. Fac. Med.* 2014;62(Suppl 1):S65-72. <http://doi.org/cnck>.
21. Gennigens C, Menetrier-Caux C, Droz JP. Insulin-Like Growth Factor (IGF) family and prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;58(2):124-45. <http://doi.org/bsrtpj>.
22. Fradet-Turcotte A, Sitz J, Grapton D, Orthwein A. BRCA2 functions: from DNA repair to replication fork stabilization. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(10):T1-17. <http://doi.org/f9bt3g>.
23. Gulati R, Cheng HH, Lange PH, Nelson PS, Etzioni R. Screening men at increased risk for prostate cancer diagnosis: Model estimates of benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(2):222-7. <http://doi.org/cncm>.
24. Song WH, Kim SH, Joung JY, Park WS, Seo HK, Chung J, *et al.* Prostate Cancer in a Patient with a Family History of BRCA Mutation: a Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci.* 2017;32(2):377-81. <http://doi.org/f9ndt6>.
25. Kaaks R, Stattin P. Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk: a conundrum of "highs" and "lows". *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(3):259-62. <http://doi.org/cz4p86>.
26. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones.* 2016;48(3):228-38.
27. Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, *et al.* Alcohol consumption and prostate cancer risk: A meta-analysis of the dose-risk relation. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(4):350-9. <http://doi.org/fpbwkh>.
28. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* 2014;66(6):1054-64. <http://doi.org/f2vzkr>.
29. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749-57. <http://doi.org/cncn>.
30. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52. <http://doi.org/f3vjqr>.
31. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Bokland RK, Washington RK, *et al., editors.* AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer International Publishing; 2016.
32. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74. <http://doi.org/cvj2jv>.
33. National Comprehensive Cancer Network Foundation. NCCN Guidelines for patients: Prostate Cancer. Washington D.C.: NCCN Foundation; 2016.
34. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol.* 2016;39(2):97-106. <http://doi.org/f8g7cg>.
35. Potenziani-Bigelli JC. PSA (Antígeno Prostático Específico) Enfoque 2012. VITAE Academia Biomédica Digital. 2012;(51):1-21.
36. García HA, Carbonell J. Urología en pocas palabras. Un enfoque práctico para el médico general. Santiago de Cali: Editorial Universidad del Valle; 2011.
37. Ortiz Sanchez JM. La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico de Cáncer de Próstata [tesis doctoral]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
38. Salman JW, Schoots IG, Carlsson SV, Jenster G, Roobol MJ. Prostate Specific Antigen as a Tumor Marker in Prostate Cancer: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:93-114. <http://doi.org/f8bzzn>.
39. Chadha KC, Miller A, Nair BB, Schwartz SA, Trump DL, Underwood W. New serum biomarkers for prostate cancer diagnosis. *Clin cancer Investig J.* 2015;3(1):72-9. <http://doi.org/cncq>.
40. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1(1):CD004720. <http://doi.org/bmpz>.
41. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, Amico A Vd, Volk RJ, *et al.* American cancer society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(2):70-98. <http://doi.org/bsxhtz>.
42. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, *et al.* Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32. <http://doi.org/fxx25h>.
43. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, *et al.* Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366(11):981-90. <http://doi.org/f2zx8f>.
44. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer : an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-91. <http://doi.org/b4sx4t>.
45. Kontos CK, Adamopoulos PG, Scorilas A. cancer Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(2):1567-76. <http://doi.org/cncr>.

46. **García P HA, Varela R.** Validez diagnóstica del antígeno prostático específico para la presencia de metástasis en pacientes con cáncer de próstata. *Urol Colomb.* 2010;19(3):13-8.
47. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al.** Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2015.
48. **Albert JM, Swanson DA, Pugh TJ, Zhang M, Bruno TL, Kudchadker RJ, et al.** Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2013;12(1):30-7. <http://doi.org/f4k25z>.
49. **von Eyben FE, Kairemo K.** Meta-analysis of (11)C-choline and (18) F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2014;35(3):221-30. <http://doi.org/f5smr6>.
50. **Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunavim R, et al.** Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(1):21-30. <http://doi.org/f8p4dx>.
51. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al.** Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60636>

Alteraciones auditivas en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren

Hearing loss and rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome

Recibido: 20/10/2016. Aceptado: 30/03/2017.

Óscar Javier Rincón-Álvarez¹ • Liliana Isabel Neira-Torres¹¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de la Comunicación Humana - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Óscar Javier Rincón-Álvarez. Departamento de la Comunicación Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: ojrincona@unal.edu.co.

| Resumen |

Introducción. En la actualidad no hay cifras sobre las personas que padecen artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de Sjögren (SS) ni información sobre las alteraciones auditivas que puede causar el tratamiento farmacológico utilizado para controlar dichas enfermedades.

Objetivo. Evidenciar las posibles afectaciones y alteraciones audiológicas y vestibulares producidas por AR, LES y SS o su tratamiento farmacológico.

Materiales y métodos. Se analizaron los hallazgos clínicos de herramientas diagnósticas y procedimientos de prevención e intervención de alteraciones auditivas en artículos de investigación publicados en español, inglés, francés y portugués en bases de datos científicas entre los años 2000 y 2016.

Resultados. Se extrajeron 62 artículos de investigación (31 de AR, 5 de LES, 12 de SS, 5 de Hipoacusia inmunomediada, 9 de medicamentos ototóxicos), 1 tesis doctoral sobre AR, 1 tesis doctoral sobre AR y LES y 1 guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de AR. Se evidenció que las pérdidas auditivas con mayor reporte son hipoacusia neurosensorial, lesiones en cadena osicular y vestíbulo-coclear.

Conclusiones. Se confirmó la relación entre las lesiones audiológicas y AR, LES y SS, pero aun no es claro el desarrollo de los ototóxicos.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes; Artritis reumatoide; Lupus eritematoso sistémico; Antimaláricos (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Currently, figures on people suffering from rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) or Sjögren's syndrome (SS) are not available, as well as information on auditory alterations caused by the pharmacological treatment used to control said diseases.

Objective: To demonstrate possible hearing and vestibular disorders caused by RA, SLE and SS or their pharmacological treatment.

Materials and methods: Clinical findings of diagnostic tools and prevention and intervention procedures for hearing disorders found in research articles published in Spanish, English, French and Portuguese in scientific databases between 2000 and 2016 were analyzed.

Results: 62 research papers were obtained (31 on RA, 5 on SLE, 12 on SS, 5 on immune-mediated hearing loss, and 9 on ototoxic drugs), a doctoral thesis on RA, a doctoral thesis on RA and LES and a clinical practice guideline for the early detection, diagnosis and treatment of RA. The most frequent types of hearing loss reported are sensorineural hearing loss, ossicular chain lesions and vestibular-cochlear disorders.

Conclusions: The relationship between hearing lesions and RA, LES and SS was confirmed, but the development of ototoxic drugs is not clear yet.

Keywords: Autoimmune Diseases; Rheumatoid Arthritis; Systemic Lupus Erythematosus; Antimalarials (MeSH).

Rincón-Álvarez OJ, Neira-Torres LI. Alteraciones auditivas en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):439-46. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60636>.

Rincón-Álvarez OJ, Neira-Torres LI. [Hearing loss and rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):439-46. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60636>.

Introducción

En la actualidad, las enfermedades autoinmunes se consideran de alta incidencia: según el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) de la Universidad del Rosario, estas afectan al 3.5% de la población mundial. El CREA también señala que estudios científicos a nivel mundial demuestran que hasta 5 de cada 100 personas pueden llegar a padecer al menos una enfermedad autoinmune. Se puede considerar que hoy en día el aumento de personas con algún tipo de enfermedad autoinmune depende de múltiples factores (genéticos, ambientales, sociales, económicos, etc.), pues hasta el 2006 la incidencia de estas enfermedades no era muy alta en el mundo (1).

En Colombia, estas enfermedades tienen pocos estudios que muestren la incidencia, la prevalencia y sus afectaciones en alteraciones audiológicas o vestibulares, como es el caso de la artritis reumatoide (AR), donde no se encuentran datos aun siendo una de las enfermedades autoinmunes con mayor tasa de pacientes y una prevalencia en Norteamérica y el Norte de Europa de 0.5-1%, en el sur de Europa de 0.3-0.7% y en países en vía de desarrollo de 0.1-0.5% (2-4).

De otra parte, la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren (SS) son enfermedades que están en la categoría de reumáticas inflamatorias del tejido conjuntivo, mixtas del tejido conjuntivo, conectivopatías indiferenciadas y síndromes de superposición. En la literatura, se reporta que el LES y el SS son, por lo general, secundarias a la AR (5).

Estas enfermedades también están incluidas en los trastornos autoinmunes de oído interno (AIED, por sus siglas en inglés de autoimmune inner ear disorders), que según Boulassel (6) son un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas con una inmunoreactividad a los componentes del oído interno. Recientemente, este mismo autor demostró que los anticuerpos a la mielina P0 y β -actina, presentes en forma de proteínas en el suero de los pacientes que sufren de AIED, se encuentran en marcadores anormales para estas proteínas y pueden conducir a una disfunción de las señales en la transducción celular y, en consecuencia, producir complicaciones en el sistema auditivo vestibular. Boulassel (6) también afirmó que, posterior a esto, se encontró un daño auditivo ubicado en la cóclea, el cual afecta en su mayoría las frecuencias altas de la audición; esto provoca una correlación significativa con la pérdida auditiva neurosensorial (6).

El interés sobre la hipoacusia neurosensorial (HNS) en las enfermedades autoinmunes o inmunomediadas comenzó con McCabe en 1979, quien describió la enfermedad autoinmune del oído interno, la cual ha sido objeto de estudio en los últimos 30 años y sobre la que se han desarrollado varias hipótesis etiopatogénicas y se han buscado test inmunológicos relacionados con la enfermedad en sí (7,8).

La AR, el LES y el SS son enfermedades inmunomediadas que presentan hipoacusia en un porcentaje variable, en su mayoría de tipo neurosensorial, aunque se han descrito hipoacusias de transmisión (HT) y mixtas (HM) (9-11).

Tal como se reporta en la literatura científica, la farmacología utilizada para tratar estas enfermedades corresponde a agentes ototóxicos. Sin embargo, el uso de estos medicamentos genera HNS transitorias o permanentes, las cuales también presentan síntomas asociados como tinnitus y vértigo. El grado de severidad varía dependiendo de cada individuo (11-22).

El objetivo de la presente investigación fue realizar una revisión documental de las posibles afectaciones y alteraciones audiológicas y vestibulares producidas por AR, LES y SS o su tratamiento farmacológico.

Materiales y métodos

Este fue un estudio de tipo descriptivo con método documental retrospectivo. Para lograr el objetivo general se partió de analizar

los diferentes hallazgos clínicos, herramientas diagnósticas y procedimientos de prevención e intervención de alteraciones auditivas y vestibulares encontrados mediante búsquedas bibliográficas y consultas para la consecución de publicaciones y otros documentos de importancia. Se utilizaron las bases de datos y sitios PubMed, MEDLINE, EBSCO Discovery Service, EMBASE, SciELO, DARE, HTA, CENTRAL, Cochrane library, JSTOR, Organización Mundial para la Salud, Organización Panamericana para la Salud y Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. La búsqueda se realizó en publicaciones realizadas desde enero del 2000 hasta mayo del 2016 en los idiomas español, inglés, francés y portugués. El análisis de la información también contempló determinar falencias, diagnósticos y tratamientos con respecto a los pacientes de estas enfermedades —entre los 9 y 90 años de edad—, sus cuidadores y los profesionales de la salud, para lo que se realizó una matriz de doble entrada con la información relevante de cada publicación realizada y se procedió a hacer el análisis de información cuantitativa y cualitativa.

Las variables analizadas en los documentos fueron tipo de lesión auditiva (conductiva, neurosensorial, mixta) o vestibular, medicamentos ototóxicos utilizados, síntomas audiológicos (hipoacusias, vértigo, tinnitus, nistagmos, otitis, resequedad de conducto auditivo, entre otras), edad, sexo y relación de la hipoacusia con el curso de la enfermedad y con el medicamento.

Para la búsqueda de información fueron incluidas diferentes combinaciones de los términos Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, enfermedades autoinmunes, pérdidas auditivas por medicamentos ototóxicos, hipoacusia autoinmune, enfermedad inmunomediada, metotrexate, cloroquina, hidroxiclороquina y salicilatos.

De la búsqueda de información en las bases de datos se lograron extraer 62 artículos de investigación publicados, 31 de ellos de AR, 5 de LES, 12 de SS, 5 de Hipoacusia inmunomediada (HI) y 9 de medicamentos ototóxicos; además, también se encontró 1 tesis doctoral sobre AR, 1 tesis doctoral sobre AR y LES y 1 guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de AR. En total, se recolectaron 65 textos académicos (Figura 1).

Resultados

Los documentos fueron leídos y analizados para inferir condiciones como cuál es la afectación, tratamiento, cantidad de pacientes, población, edad, sexo, comorbilidad, relación de la patología con los medicamentos, lesiones auditivas e hipoacusia.

Artritis reumatoide

Los textos revisados, donde se utilizaron sujetos con y sin AR para hacer el estudio comparativo, contemplaron los siguientes criterios de exclusión: edad: >40 años (solo en un estudio fueron menores en un rango de edad de 9 a 17 años); historia familiar de hipoacusia; sordera de aparición temprana; pérdida de audición por presbiacusia (cualquier paciente >55 años); enfermedad de oído externo, medio o interno; cirugía otológica previa; traumatismo craneoencefálico previo; malformaciones de cabeza y cuello; alteraciones metabólicas (diabetes mellitus); actividades laborales con riesgo de hipoacusia por barotrauma; serología positiva de Lues; VIH; hepatitis B; tratamiento con diuréticos; neoplasias neuronales; accidente cerebrovascular; hipertensión arterial; tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia; antecedente de ototóxicos; ingesta de medicamentos ototóxicos (que no sea para el tratamiento AR); hipoacusia relacionada con el consumo de drogas psicoactivas; consumo de alcohol frecuente, y enfermedad de Ménière. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado y los medicamentos los suspendieron de 3 a 4 semanas (23-51).

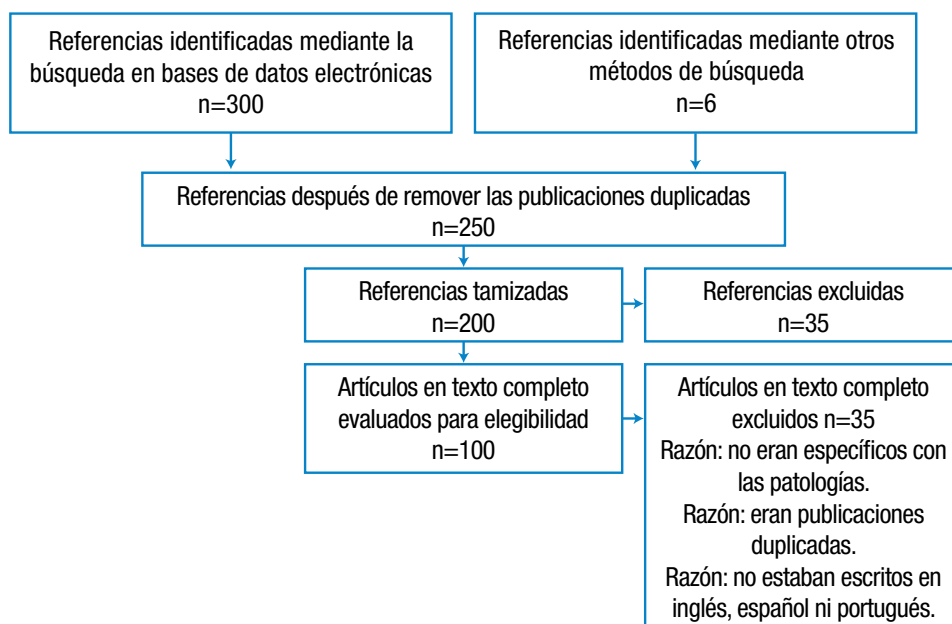


Figura 1. Flujograma para la selección de publicaciones.
Fuente: Elaboración propia.

De los 31 artículos y 2 tesis sobre AR, 30 textos reportan que hay una mayor incidencia y que la moda corresponde a lesiones en la cadena osicular; estos mismos textos reportan lesiones en oído medio en articulaciones sinoviales (incudomaleolar y/o incudoespinal), e inflamación vascular (vasculitis). De otra parte, con una menor incidencia se reportaron las afectaciones del órgano de Corti y lesiones en el VIII par craneal (Tabla 1).

Tabla 1. Cantidad de textos con hallazgos de afectaciones auditivas por artritis reumatoide.

Hallazgos de afectaciones auditivas	Cantidad de textos revisados
Lesiones en oído medio y articulaciones sinoviales (incudomaleolar o incudoespinal)	30
Lesiones en la cadena osicular	30
Inflamación vascular (vasculitis)	20
Vasoconstricción del oído interno	10
Vértigo/mareo	9
Tinnitus/acufenos	8
Lesiones cocleares (neuritis)	8
Laberinto	7
Disfunción de trompa	7
Células ciliadas externas	5
Lesiones retrococleares	4
Lesiones en el tímpano	4
Lesiones vestibulares	3
Hidrops endolinfático	3
Laberintitis	3
Órgano de Corti	1
Lesiones en el VIII par craneal	1

Fuente: Elaboración propia.

En la Figura 2 se evidencia que en 28 de los 33 textos se reportó mayor incidencia en las HNS, seguida de las hipoacusias conductivas (HC) con 19 textos. De otra parte, con menor incidencia se reportó HM e HNS reversible (ototóxicidad-salicilatos); además, 10 artículos reportaron hipoacusias bilaterales (HB), pero no especificaron el tipo de pérdida.

Cantidad de textos revisados de AR

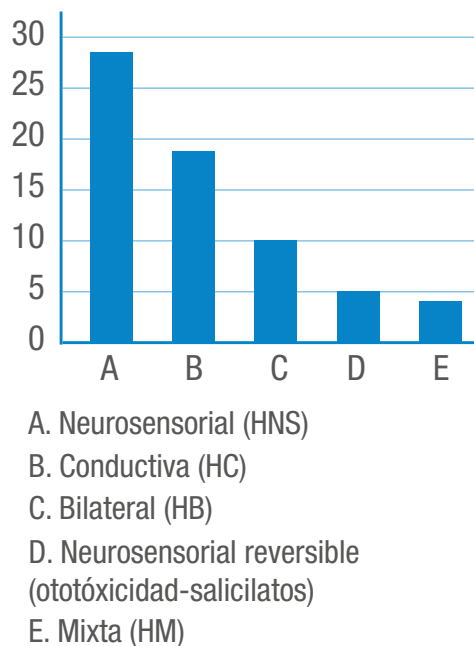


Figura 2. Hipoacusias presentes en los textos sobre artritis reumatoide.
Fuente: Elaboración propia.

De igual modo, se reportó una menor administración farmacológica de D-penicilamina y evidencia de que en 25 de los 33 textos hay mayor administración de metotrexato, antimaláricos y AINE (Tabla 2).

Tabla 2. Medicamentos ototóxicos presentes en los estudios sobre artritis reumatoide.

Medicamentos ototóxicos presentes	Cantidad de textos revisados
Metrotexate	25
AINE	25
Antimaláricos (Quinina, Cloriquina, Hidroxicloroquina)	23
Salicilatos	20
Sulfasalazina	14
Corticosteroides	14
D-penicilamina	6

Fuente: Elaboración propia.

De igual forma, se dan recomendaciones para las lesiones auditivas en la AR, ya sea para controlarlas, reversarlas o mejorarlas: evaluación básica audiológica en el transcurso de la enfermedad y la batería de pruebas electrofisiológicas auditivas para controlar las lesiones (9). Se reporta menor frecuencia para controlar la suspensión de la sulfasalazina, para suspender los corticosteroides, para mejorar y controlar como antioxidante la N-acetil cisteína y para realizar procedimiento quirúrgico en el área de la lesión auditiva (14,15).

Lupus eritematoso sistémico

Los textos revisados, donde se utilizaron sujetos con y sin LES para hacer el estudio comparativo, contemplaron los siguientes criterios de exclusión: diabetes; hipertensión no controlada durante más de un año; historia de ototoxicidad debido a medicación; historia de la exposición al ruido; historia clínica con antecedentes de sarampión, paperas, rubéola y meningitis; antecedentes de enfermedades neurológicas que afectan la audición; síntomas auditivos como tinnitus, vértigo y otalgia, e historia familiar con pérdida de la audición.

Todos los pacientes fueron sometidos a anamnesis completa, incluyendo síntomas auditivos como pérdida auditiva, tinnitus, vértigo y dolor de oído en general (9). Los pacientes del grupo de control no informaron exposición a ruido; consumo de fármacos ototóxicos; enfermedades del oído; antecedentes de hipoacusia, acúfenos, plenitud del oído, vértigo o mareos, ni mostraron alteraciones en la evaluación otorrinolaringológica. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado y los medicamentos los suspendieron de 3 a 4 semanas (50-56).

Se encontraron 5 artículos y 1 tesis con investigaciones sobre LES, los cuales reportan que las afectaciones o lesiones de mayor incidencia en el órgano auditivo fueron vértigo/mareo, tinnitus/acúfenos, lesiones cocleares (estría vascular, ligamento espiral y en el interior de arteria auditiva) e inflamación vascular (vasculitis) (Tabla 3).

En los textos se evidenció alta incidencia en las HNS, pero menor y baja en las HB, sin embargo no se especificó el tipo de pérdida. De igual forma, se reportó el uso de diferentes medicamentos ototóxicos: metrotexate (n=1), antimaláricos (quinina, cloriquina, hidroxicloroquina) (n=4), salicilatos (n=1), corticosteroides (n=2), azatioprina (n=1) y esteroides (n=1). La mayor incidencia de LES se presentó en las mujeres.

Las recomendaciones para lesiones auditivas en el LES, ya sea para controlarlas, reversarlas o mejorarlas, fueron: evaluación básica audiológica en el transcurso de la enfermedad, batería de pruebas electrofisiológicas auditivas, autocuidado del paciente y aumento en los corticosteroides.

Tabla 3. Cantidad de textos con hallazgos de afectaciones auditivas por lupus eritematoso sistémico.

Hallazgos de afectaciones auditivas	Cantidad de textos revisados
Vértigo/mareo	5
Tinnitus/acúfenos	5
Lesiones cocleares (estría vascular, ligamento espiral, o en el interior de la arteria auditiva)	5
Hidrops endolinfático	4
Inflamación vascular (vasculitis)	4
Infarto o isquemia coclear	3
Células ciliadas externas	3
Lesiones vestibulares	2
Trombosis en la región otológica	2
Condritis auricular	1
Inflamación del conducto auditivo externo	1
Disacusia	1
Órgano de Corti	1
Lesiones en la cadena osicular	1
Autoinmunidad	1
Retrolabirinto	1
Células del ganglio espiral	1
Estría vascular	1
Vestibuloespinal	1
Vestibulopatía periférica	1
Nistagmo vertical o bilateral	1
Pérdida del equilibrio	1

Fuente: Elaboración propia.

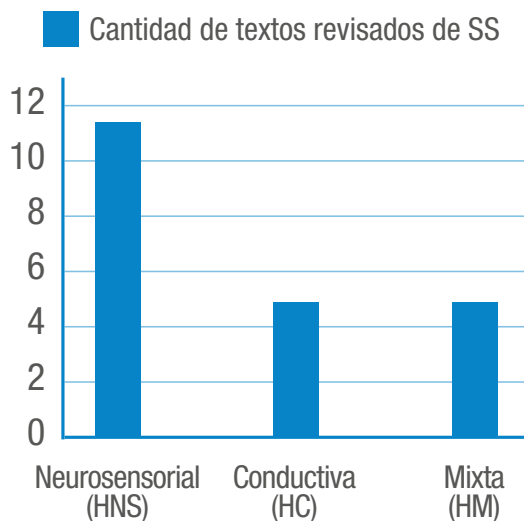
Síndrome de Sjögren

Se encontraron 12 artículos que reportaron afectaciones o lesiones en el órgano auditivo por SS: 10 hacen referencia a lesiones cocleares; 8 a inflamación vascular (vasculitis), 7 a vértigo/mareo, 7 a Tinnitus/acúfenos, 5 a Hidrops endolinfático, 4 a órgano de Corti, 4 a lesiones retrococleares, 2 a plenitud auditiva, 2 a descamación en el conducto auditivo externo, 2 a lesiones vestibulares y 1 a otalgia (57-64). Con los resultados anteriores se evidencia que en los 12 textos se reportó mayor incidencia de lesiones cocleares (Tabla 4).

Las hipoacusias reportadas en los estudios sobre SS fueron: HNS (n=11), HC (n=5) y HM (n=5) (Figura 3). Los medicamentos ototóxicos fueron metrotexate (n=6), antimaláricos (Quinina, Cloriquina, Hidroxicloroquina) (n=7), salicilatos (n=2), AINE (n=10), sulfasalazina (n=3) y corticosteroides (n=2).

Tabla 4. Cantidad de textos con hallazgos de afectaciones auditivas por síndrome de Sjögren.

Hallazgos de afectaciones auditivas	Cantidad de textos revisados
Lesiones cocleares	10
Inflamación vascular (vasculitis)	8
Vértigo/mareo	7
Tinnitus/acufenos	7
Hidrops endolinfático	5
Órgano de Corti	4
Lesiones retrococleares	4
Plenitud auditiva	2
Descamación en el conducto auditivo externo	2
Lesiones vestibulares	2
Otalgia	1

**Figura 3.** Hipoacusias presentes en los textos sobre síndrome de Sjögren. Fuente: Elaboración propia.

Las recomendaciones para las lesiones auditivas en el SS, ya sea para controlarlas, revertirlas o mejorarlas, incluyen evaluación básica audiológica en el transcurso de la enfermedad (n=11), batería de pruebas electrofisiológicas auditivas (n=11) y autocuidado del paciente (n=1). De acuerdo a la bibliografía revisada, parece que el ácido acetilsalicílico (salicilato) puede causar pérdida de audición reversible, aunque el mecanismo se desconoce todavía (7).

La revisión realizada sobre AR, LES y SS se resume en la Tabla 5; aquí se incluye el tipo de medicamento utilizado y el área de afectación auditiva o vestibular.

Tabla 5. Medicamentos ototóxicos y área de afectación auditiva y vestibular en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.

Familia de compuestos	Agente	Afectación
Citostáticos	Metrotexate	Vestibular o coclear
Antimaláricos	Quinina, Cloroquina, Hidroxicloroquina	Vestibular o coclear
Salicilatos	Ácido acetil salicílico	Coclear

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Se encontraron más textos investigativos y académicos respecto a la audición en AR que en LES y SS.

En la revisión de la AR se evidencia una relación directa de la HNS en todos los textos estudiados, pero respecto al lugar de la lesión se reporta mayor incidencia de lesiones en la cadena osicular, lesiones en oído medio, articulaciones sinoviales (incudomaleolar o incudoespinal) e inflamación vascular (vasculitis), las cuales pueden estar involucradas en el proceso de la AR, que conduce a la rigidez del sistema de huesecillos. Siguiendo este orden característico, la vasculitis puede dar lugar a una perfusión inadecuada de los huesecillos, en especial del yunque, y la necrosis de esta estructura puede conducir a la discontinuidad de huesecillos (23-49). Con estas lesiones se produce HC, por lo que no hay una relación directa entre las afectaciones anatómicas y la HNS.

Respecto a los medicamentos ototóxicos utilizados en el tratamiento de AR, aun no se encuentra evidencia clara respecto a las afectaciones o lesiones auditivas. En ninguno de los textos revisados se realizaron estudios con pacientes antes de la medicación y posterior a la misma que llevara un registro exhaustivo para identificar o descartar alguna anomalía auditiva. No obstante, sí se reporta mayor incidencia de las lesiones auditivas con metrotexate, antimaláricos (Quinina, Cloriquina, Hidroxicloroquina) y AINE.

En esta misma línea de ideas, la edad es un determinante para encontrar alguna lesión o daño auditivo en personas >50 años, descartando la presbiacusia; además, se señala una relación directa con el tabaquismo. Dikici *et al.* (30) afirman que la vasoconstricción está relacionada con la nicotina y el aumento de carbono en los niveles de monóxido que causan disminución en la concentración de oxígeno y, por consiguiente, en la función coclear; para estos investigadores el tabaquismo pasivo también es causa de HNS.

En las recomendaciones se sugiere realizar estudios desde el inicio de la enfermedad y la medicación ototóxica, haciendo un seguimiento con evaluación básica audiológica en el transcurso de la AR y la batería de pruebas electrofisiológicas auditivas. En ningún caso se sugiere la realización de estudios clínicos interdisciplinarios con otras profesiones involucradas en la evaluación e intervención de la audición para realizar un seguimiento profundo de la AR. Respecto a la medicación, los reportes sugieren controlar la sulfasalazina, suspender los corticosteroides e incluir antioxidante N-acetil cisteína, vitamina E y el salicilato de sodio (64-79).

Para próximas publicaciones de guías de práctica clínica de detección temprana, diagnóstico y tratamiento de AR, es necesario contemplar las recomendaciones antes expuestas desde el inicio del diagnóstico de la enfermedad en edades tempranas e incluir trabajo audiológico en la misma.

Con respecto al LES, todos los estudios registraron HNS y HB, resultados que concuerdan con las lesiones presentadas tales como: lesiones cocleares (estría vascular), en el ligamento espiral o en el interior de la arteria auditiva; inflamación vascular (vasculitis); vértigo/mareo, y tinnitus/acufenos.

Con relación al género, se afirma que la mayor incidencia de LES es en el género femenino, pero con esto no se infiere que sean las mujeres quienes tengan mayores afectaciones auditivas o vestibulares (50-66).

Frente a los medicamentos ototóxicos utilizados en el tratamiento del LES y del SS, aún no se encuentra evidencia clara sobre las afectaciones auditivas o vestibulares; esto se debe a que en todos los textos revisados ninguno realizó estudios con pacientes antes de iniciar la medicación y posterior a esta, por lo que resulta relevante llevar un registro para hacer evidente si se presenta o no alguna

anomalía auditiva; sin embargo, si se reporta mayor incidencia en las lesiones auditivas o vestibulares con los antimaláricos (Quinina, Cloriquina, Hidroxicloroquina).

En las recomendaciones encontradas para las tres enfermedades autoinmunes analizadas se sugiere realizar estudios desde el inicio de la enfermedad y su medicación ototóxica, haciendo un seguimiento con evaluación básica audiológica en el transcurso de la patología y la batería de pruebas electrofisiológicas auditivas. Se requiere un estudio interdisciplinario para realizar seguimiento a estas tres condiciones médicas.

Con el SS se puede inferir que las lesiones o alteraciones en la audición son en la cóclea, la cual produce HNS. Respecto a la ototoxicidad, se registró que la única HNS reversible es la que se trata con los salicilatos (67-81).

La revisión de la literatura encontrada evidencia que faltan mayores estudios longitudinales con los pacientes que presentan AR, LES y SS, pues esto contribuiría a dar cuenta del transcurrir de la enfermedad y reflejaría los daños o lesiones auditivas que se puedan presentar (23-64).

Conclusiones

Debe hacerse un trabajo interdisciplinario (reumatología, otorrinolaringología, medicina interna, pediatría, medicina general, audiología, fonoaudiología y química farmacéutica) para ofrecer medidas generales que se estimen adecuadas para conservar la audición y rehabilitar al paciente; esto mejorará la calidad de vida si se diagnostica la patología a tiempo y se hace un seguimiento longitudinal.

El Estado colombiano debe realizar un consenso en las cifras de AR, LES y SS y su relación con los medicamentos ototóxicos desde el momento de hacer el diagnóstico y de suministro de los fármacos, pues en toda la investigación no se encontraron datos estadísticos sobre estudios epidemiológicos de la enfermedad ni de los daños ototóxicos sobre la población colombiana (10-14). De otra parte, se sugiere que para nuevas realizaciones de guías de manejo de estas enfermedades se incluya un apartado de audiología con el respectivo manejo para prevenir alteraciones audiológicas.

El seguimiento audiométrico de la ototoxicidad depende del riesgo de pérdida auditiva con el tratamiento. Se pueden emplear pruebas audiológicas básicas o electrofisiológicas para dar una mejor administración de las dosis de tratamiento (80), así como realizar exámenes de anticuerpos anticocleares buscando el 68-kD, el cual se encuentra presente en oído interno y parece tener mayor especificidad para la enfermedad inmune del oído interno (81-82).

Es necesario promover y realizar consejería del autocuidado del paciente, el cual hace que este se sienta el principal responsable de su salud, que aprenda a sobrellevar mejor su enfermedad y que quiera y sepa adquirir habilidades y destrezas para mantener hábitos saludables. Al aumentar el conocimiento sobre estas patologías se podría conseguir que las personas reduzcan el riesgo personal, busquen ayuda si presentan síntomas y asesoren a otros en la prevención o diagnóstico de la enfermedad.

Por último, si al momento de las evaluaciones audiológicas no se encuentran restos auditivos, se recomienda realizar una evaluación completa que determine la pertinencia de utilizar ayudas auditivas.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Valeur diagnostique et prédictive des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) dans la polyarthrite rhumatoïde: revue systématique de 68 études. *Revue Du Rhumatisme*. 2006;73(10-11):1091. <http://doi.org/cfvvkd>.
2. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2010;35(1):10-4. <http://doi.org/cqxp9r>.
3. Bautista-Molano W, Fernández-Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Marín A, Soler MD, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):313-8. <http://doi.org/cm43>.
4. Caballero-Urive CV. Artritis Reumatoide como enfermedad de alto costo. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2004;11(3):225-31.
5. Ruiz-Pombo M, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo, conectivopatía indiferenciada y síndromes de superposición. *Med Clin*. 2004;123(18):712-7.
6. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(1):28-34.
7. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88(5 Pt 1):585-9. <http://doi.org/cm44>.
8. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116(12):875-9.
9. de la Vega ML. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias en la artritis reumatoide y en el lupus eritematoso sistémico [tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; 2013.
10. Rincón O. Alteraciones Auditivas y Complicaciones en Tres Enfermedades Autoinmunes: Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y El Síndrome de Sjögren (SS) [tesis]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2016.
11. Martínez-Sánchez L, Cardona-Vélez J, Vargas-Grisales N, Rojas-Londoño J, Rodríguez-Gázquez M. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con Síndrome de Sjögren concomitante a Artritis Reumatoide atendidos en una Clínica privada de la ciudad de Medellín (Colombia). 2005-2010. *MedUNAB*. 2014;16(2):65-70.
12. Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan GP, Dille MF. Multivariate DPOAE metrics for identifying changes in hearing: perspectives from ototoxicity monitoring. *Int J Audiol*. 2012;51(Suppl 1):S51-62. <http://doi.org/fzpb62>.
13. Alarcón R. Enfermedad autoinmune del oído interno. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2006;66(2):115-8. <http://doi.org/c98482>.
14. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento administrativo de ciencia, tecnología e innovación – Colciencias. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Bogotá D.C.: Guía No. 26 para profesionales de la salud; 2014.
15. Tornero-Molina J, Sanmartí-Sala R, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Mareco-de la Fuente J, González-Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23-36. <http://doi.org/b8267f>.
16. Marioni G, Perin N, Tregnaghi A, Bellema B, Staffieri A, de Filippis C. Progressive bilateral sensorineural hearing loss probably induced by chronic cyclosporin A treatment after renal transplantation for focal glomerulosclerosis. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(5):603-7.

17. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
18. Lobo D, García-Lopez F, García-Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Diagnostic tests for immunomediated hearing loss: a systematic review. *J Laryngol Otol*. 2008;122(6):564-73. <http://doi.org/b3bfgv>.
19. Loveman DM, de Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM. Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):538-43. <http://doi.org/fqpf87>.
20. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, *et al*. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8. <http://doi.org/b7nwg>.
21. Yukawa K, Hagiwara A, Ogawa Y, Nishiyama N, Shimizu S, Kawaguchi S, *et al*. Bilateral progressive hearing loss and vestibular dysfunction with inner ear antibodies. *Auris, Nasus, Larynx*. 2010;37(2):223-8. <http://doi.org/fdwc9r>.
22. Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez J. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev. Colomb. Reumatol*. 2008;15(4):291-8.
23. Roberts CM. The impact of rheumatoid arthritis on middle ear function [tesis doctoral]. Maryland: University of Maryland; 2007.
24. Beaulieu G, Valois P, Gauthier J, Denver D, Latulippe L. Recension des écrits sur la psychologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Can Psychol*. 1996;37(2):81-94. <http://doi.org/b8sb26>.
25. Bhamma M, Bhamma L, Agarwal S, Soni NK. Auditory functions in rheumatoid arthritis. *Indian Journal of Otolaryngology*. 2005;11:45-8.
26. Özkırış M, Kapusuz Z, Günaydın İ, Kubilay U, Pırtı İ, Saydam L. Does rheumatoid arthritis have an effect on audiovestibular tests? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(6):1383-7. <http://doi.org/f53bvh>.
27. Arslan N, Cicek Y, Islam A, Ureten K, Safak MA, Oguz H. Involvement of Ear in Rheumatoid Arthritis. *Prospective Clinical Study*. *Int Adv Otol*. 2011;7(2):208-14.
28. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):283-5.
29. Brooker DS. Rheumatoid arthritis: otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol*. 1988;13(3):239-46. <http://doi.org/dnjffc>.
30. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Unlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(11):1719-26. <http://doi.org/cd6q3w>.
31. El-fattah EA, Abda EA, Herdan O. Assessment of Vestibular System in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Using Electronystagmography (ENG). *Med. J. Cairo Univ*. 2011;79(2):77-86.
32. Ozcan M, Karakuş MF, Gündüz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2002;22(1):16-9.
33. García-Callejo FJ, Conill-Tobías N, Muñoz-Fernández N, de Paula-Vernetta C, Alonso-Castañeira I, Marco-Algarra J. Deterioro auditivo en pacientes con artritis reumatoide. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(6):232-8.
34. Giannini P, Marciano E, Saulino C, Strano CG, Alessio M, Marcelli V, *et al*. Middle ear involvement in children with chronic rheumatoid juvenile arthritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(Suppl 1):S30-3.
35. İkiz AO, Unsal E, Kirkim G, Erdag TK, Guneri EA. Hearing loss and middle ear involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(7):1079-85. <http://doi.org/dm9bzb>.
36. Öztürk A, Yalçın S, Kaygusuz I, Sahin S, Gök U, Karlidağ T, *et al*. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Ame J Otolaryngol*. 2004;25(6):411-7. <http://doi.org/bh47v3>.
37. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Rivera-Hoyos P, Enríquez L, Ramírez-Anguiano J. Cumulative disease activity predicts incidental hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):315-21. <http://doi.org/cm7c>.
38. Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol*. 2001;30(5):289-94.
39. Rawool VW, Harrington BT. Middle ear admittance and hearing abnormalities in individuals with osteoarthritis. *Audiol Neurotol*. 2007;12(2):127-36. <http://doi.org/cfd4tr>.
40. Salvinielli F, Cancilleri F, Casale M, Luccarelli V, Di Peco V, D'Ascanio L, *et al*. Hearing thresholds in patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29(1):75-9. <http://doi.org/bnbx68>.
41. Salvinielli F, D'Ascanio L, Casale M, Vadacca M, Rigon A, Afeltra A. Auditory pathway in rheumatoid arthritis. A comparative study and surgical perspectives. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(1):32-6. <http://doi.org/bb5zgz>.
42. Seçkin U, Ozoran K, İkinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxy-chloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(5):203-4.
43. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MA, *et al*. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1044-8. <http://doi.org/bcb2hj>.
44. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin Am*. 2007;33(4):441-70. <http://doi.org/cwxqx9>.
45. Yilmaz S, Erbek S, Erbek SS, Özgürin N, Yucel E. Abnormal electronystagmography in rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(3):307-11. <http://doi.org/c36c3j>.
46. Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2), 544-8. <http://doi.org/ff2bdz>.
47. Alonso L, Gutierrez-Farfan I, Peña-Ayala A, Perez-Bastidas M, Espinosa R. Clinical significance of auditive involvement in rheumatoid arthritis: a case-control study. *ISRN Rheumatology*. 2011;(2011). <http://doi.org/fgr234>.
48. Cecatto S, Garcia R, Costa K, Anti S, Longone E, Rapoport P. Perda auditiva sensorioneural no lúpus eritematoso sistémico: relato de três casos. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2004;70(3):398-403. <http://doi.org/c7zxkp>.
49. Trofimenko NP, Leinov L, Makovskaia TE, Kovalev VM. [The state of hearing in patients with disseminated and discoid lupus erythematosus]. *Zh Ushn Nos Gork Bolezn*. 1971;31(5):51-2.
50. Farhadi R, Hajiabolfassan F, Akhlaghi M, Jalaie S, Akbarian M. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with inactive stage of systemic lupus erythematosus. *Audiology*. 2013; 22(2):63-72.
51. Karabulut H, Dagli M, Ates A, Karaaslan Y. Results for audiology and distortion product and transient evoked otoacoustic emissions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Laryngol Otol*. 2010;124(2):137-40. <http://doi.org/fvvgw4>.
52. Karatas E, Onat AM, Durucu C, Baglam T, Kanlikama M, Altunoren O, *et al*. Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(1): 82-6. <http://doi.org/fncgt6>.
53. Maciaszczyk K, Durko T, Waszczykowska E, Erkiert-Polguj A, Pajor A. Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus. *Auris, Nasus, Larynx*. 2011;38(1):26-32. <http://doi.org/bwjk7f>.
54. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18. <http://doi.org/b67g32>.
55. Doig JA, Whaley K, Dick WC, Nuki G, Williamson J, Buchanan WW. Otolaryngological aspects of Sjögren's syndrome. *Br Med J*. 1971;4(5785): 460-3.

56. Tumiatì B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;126(6):450-3.
57. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol.* 2005;34(1):20-4.
58. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):391-8.
59. Hatzopoulos S, Amoroso C, Aimoni C, Lo Monaco A, Govoni M, Martini A. Hearing loss evaluation of Sjögren's syndrome using distortion product otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(548):20-5.
60. Montoya-Aranda IM, Peñaloza-López YR, Gutiérrez-Tinajero DJ. Síndrome de Sjögren comportamiento clínico y audiológico en función de la edad. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61(5):332-7. <http://doi.org/bgnjb5>.
61. Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: review and synthesis. *Am J Otolaryngol.* 1991;12(1):33-47. <http://doi.org/cw5cx8>.
62. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol.* 2007;26(11):1809-10. <http://doi.org/cmqsds>.
63. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, Mazzei F, Turchetta R, Orlando MP, et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(6):601-36.
64. Curhan SG, Eavey R, Shargorodsky J, Curhan GC. Analgesic use and the risk of hearing loss in men. *Am J Med.* 2010;123(3):231-7. <http://doi.org/d29nsf>.
65. Day R, Graham GG, Bieri D, Brown M, Cairns D, Harris G, et al. Concentration-response relationships for salicylate-induced ototoxicity in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28(6):695-702. <http://doi.org/cm7d>.
66. Decoster M, Ferreira G, Marques P. Doenças auto-imune da orelha interna: Uma revisão bibliográfica. *Acta. Awho.* 2001;20:113-6.
67. Deer BC, Hunter-Duvar I. Salicylate ototoxicity in the chinchilla: a behavioral and electron microscope study. *J Otolaryngol.* 1982;11(4):260-4.
68. García-Callejo FJ, Velert-Vila MM, Laporta P, Orts-Alborch M, de Paula-Vernetta C, Marco-Algarra J. Titulación de anticuerpos anticocleares mediante western-blot y grado de recuperación auditiva tras corticoterapia en pacientes con sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55(10):463-9.
69. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Marinelli C, Macri GF, De Vincentiis M. Sudden sensorineural hearing loss: an autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 2011;10(12):756-61. <http://doi.org/d49shp>.
70. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 1990;100(5):516-24. <http://doi.org/dvkjdh>.
71. Janssen T, Boege P, Oestreicher E, Arnold W. Tinnitus and 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions following salicylate overdose. *J Acoust Soc Am.* 2000;107(3):1790-2.
72. Lee CS, Heinrich J, Jung TTK. Quinine-induced ototoxicity: alterations in cochlear blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;107:233.
73. Myers EN, Bernstein JM. Salicylate ototoxicity; a clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol.* 1965;82(5):483-93.
74. Peleg U, Perez R, Freeman S, Sohmer H. Salicylate ototoxicity and its implications for cochlear microphonic potential generation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2007;18(3):173-88.
75. Rao A, Long GR. Effects of aspirin on distortion product fine structure: interpreted by the twosource model for distortion product otoacoustic emissions generation. *J Acoust Soc Am.* 2011;129(2):792-800. <http://doi.org/dvjwpz>.
76. Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;12(5):426-30. <http://doi.org/fqv8h>.
77. Schacht J, Hawkins JE. Sketches of otology. Part 11: Ototoxicity: drug-induced hearing loss. *Audiol Neurotol.* 2006;11(1):1-6. <http://doi.org/dxt4nj>.
78. Solares CA, Hughes GB, Tuohy VK. Autoimmune sensorineural hearing loss: an immunologic perspective. *J Neuroimmunol.* 2003;138(1-2):1-7. <http://doi.org/cszkk6>.
79. Stone JH, Francis HW. Immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(1):32-40.
80. Tumiatì B, Casoli P. Sudden sensorineural hearing loss and anticardiolipin antibody. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(3):220. <http://doi.org/b3qrz>.
81. Sun W, Liu J, Zhang C, Zhou N, Manohar S, Winchester W, et al. Potassium channel activator attenuates salicylate-induced cochlear hearing loss potentially ameliorating tinnitus. *Front Neurol.* 2015;6:77. <http://doi.org/cm7f>.
82. Campbell KC, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26(5):903-14.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61820>

Prueba de activación de basófilos: aspectos técnicos, metodológicos y su utilidad clínica

Basophil activation test: technical aspects, methodology and clinical utility

Recibido: 03/01/2017. Aceptado: 08/05/2017.

Pablo Sabogal-Cuadro¹ • Josefina Zakzuk¹¹ Universidad de Cartagena - Instituto de Investigaciones Inmunológicas - Cartagena - Colombia.

Correspondencia: Josefina Zakzuk, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Campus de Zaragocilla, edificio Biblioteca, piso 1. Teléfono: +57 5 6698491. Cartagena. Colombia. Correo electrónico: jzakzuku@unicartagena.edu.co.

| Resumen |

Introducción. La prueba de activación de basófilos (PAB) se considera una técnica confiable y segura para el diagnóstico de problemas alérgicos.

Objetivo. Profundizar en el estado del arte de la PAB y su utilidad clínica.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante la búsqueda electrónica en las bases de datos y metabuscadores Ovid Medline, Google Scholar y PubMed, sin limitar la búsqueda por fecha, idioma o tipo de artículo. Se buscaron artículos sobre los detalles técnicos de la PAB y su utilidad clínica en el manejo de las enfermedades alérgicas.

Resultados. De los marcadores de activación, CD63 ha sido el más estudiado y es el que mejor representa un evento de degranulación anafiláctica, mientras que CD203c es representativo de varias formas de degranulación. La superioridad de uno sobre otro como prueba diagnóstica depende del problema alérgico estudiado. En cuanto a los métodos de detección de basófilos, su selección con un único marcador, CCR3, se propone como una opción con buena relación de costo-efectividad.

Conclusiones. La PAB es una herramienta prometedora para evaluar en clínica las reacciones alérgicas de forma segura. Es necesario una mayor estandarización de protocolos para obtener resultados más reproducibles.

Palabras clave: Basófilos; Hipersensibilidad; Inmunoglobulina E; Citometría de Flujo (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Basophil activation test (BAT) is considered a reliable and safe technique for diagnosing allergic diseases.

Objective: To make a thorough analysis of the state of the art regarding BAT and its clinical utility.

Materials and methods: A narrative literature review of BAT and its clinical utility in the management of allergic diseases was performed in the Ovid Medline, Google Scholar and PubMed databases and metasearch engines, without limiting the search by date, language or type of article.

Results: Regarding basophil activation markers, CD63 is the most studied and the best representative of anaphylactic degranulation, while CD203c is representative of several types of degranulation. The superiority of one activation marker over the other as a diagnostic tool depends on the allergic disease under study. With respect to basophil detection methods, selection with a single marker, CCR3, is proposed as an option with a good cost-effectiveness ratio.

Conclusions: BAT is a promising tool to evaluate clinically allergic reactions in a safe manner. Better standardization of protocols is necessary to achieve reproducible results.

Keywords: Basophils; Hypersensitivity; Immunoglobulin E; Flow Cytometry (MeSH).

Sabogal-Cuadro P, Zakzuk J. Prueba de activación de basófilos: aspectos técnicos, metodológicos y su utilidad clínica] Rev. Fac. Med. 2018;66(3):447-57. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61820>.

Sabogal-Cuadro P, Zakzuk J. [Basophil activation test: technical aspects, methodology and clinical utility]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):447-57. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61820>.

Introducción

La generación de respuesta inmune de tipo inflamatorio beneficia al hospedero cuando se presenta de forma oportuna (contra un patógeno, por ejemplo) y con una intensidad suficiente para eliminar la amenaza sin ocasionar daños colaterales mayores a los que se derivan del agente nocivo. Sin embargo, en ciertas ocasiones esta

respuesta inmunitaria ante un antígeno puede desarrollarse de manera inadecuada y excesiva, lo que genera manifestaciones clínicas de hipersensibilidad.

A medida que se conoce más sobre los mecanismos patogénicos de las reacciones clínicas exageradas a estímulos que son tolerados por la mayoría de las personas, se ha vuelto más complejo clasificar y definir estas condiciones. Teniendo en cuenta que una parte de

estas reacciones no se produce por mecanismos inmunológicos, los consensos de expertos han decidido denominar como alergia solo a las reacciones de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos; dentro de estas se incluyen la clásicamente conocida como hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE, pero también las mediadas por otros mecanismos inmunológicos descritos en la clasificación clásica de Phillip Gell y Robin Coombs, la cual, a pesar de sus limitaciones teórico-prácticas, continúa siendo utilizada como marco de referencia en clínica (1).

Las diversas descripciones de cómo el sistema inmune puede generar reacciones de hipersensibilidad también han tenido un impacto en las herramientas diagnósticas que se utilizan. En este sentido, el reconocer que hay reacciones alérgicas mediadas por otros isotipos diferentes a la IgE se acopla a la necesidad de detectar otros mecanismos de activación del sistema inmune que puedan aplicarse en clínica.

La prueba de activación de basófilos (PAB) aparece como una herramienta útil para un estudio más incluyente de distintos mecanismos inmunológicos relacionados con hipersensibilidad. Esta técnica se utiliza desde hace algunas décadas, pero la aplicación más reciente de citometría de flujo ha mejorado su sensibilidad y especificidad. En los últimos años sus usos clínicos se han extendido y, en esencia, tiene mayor campo en el estudio de alergias a medicamentos, como

escalón previo a la prueba de exposición. También es de utilidad en alergia alimentaria para monitorizar la eficacia de la inmunoterapia, en los procedimientos de desensibilización y en el estudio de procesos alérgicos en los que no se puede detectar por los métodos convencionales la existencia de IgE específica (2).

El objetivo de esta investigación fue revisar de manera detallada la forma de realización de la PAB, su utilidad clínica en el manejo de las enfermedades alérgicas, los avances metodológicos en su desarrollo y su posicionamiento como una prueba recomendada en el diagnóstico de algunos problemas alérgicos.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante la búsqueda electrónica en las bases de datos y metabuscadores Ovid Medline, Google Scholar y PubMed, sin limitar la búsqueda por fecha, idioma o tipo de artículo. La fecha final de búsqueda fue el 1 de octubre de 2016. Se buscaron artículos sobre los detalles técnicos de la prueba, los fundamentos teóricos y su utilidad clínica en el manejo de enfermedades alérgicas. Para la selección final de los artículos se tuvo en cuenta aquellos cuyo texto completo estuviera disponible para lectura o descarga. El flujograma de búsqueda se presenta en la Figura 1.

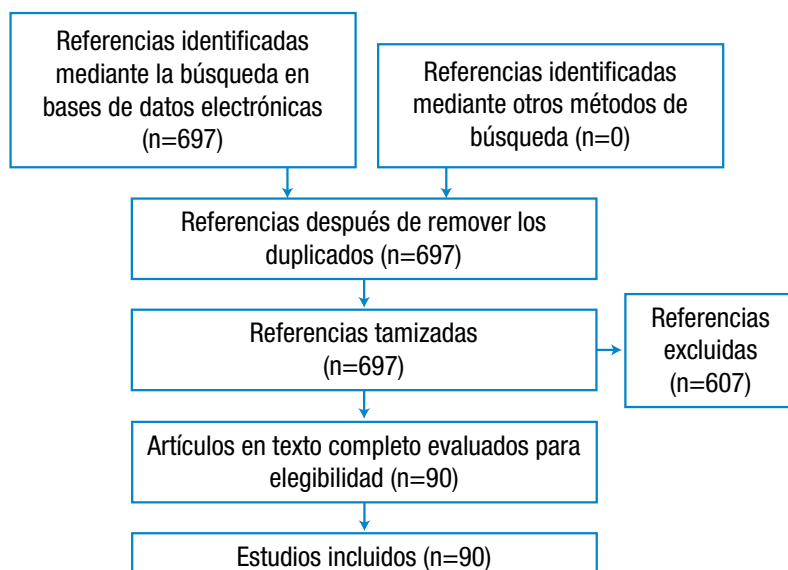


Figura 1. Flujograma PRISMA de la búsqueda y selección de artículos en la presente revisión. Fuente: Elaboración propia.

Resultados

De la revisión de la literatura se identificaron 90 referencias, de las cuales 10 correspondieron a revisiones de tema y 80 a artículos originales de texto completo. Todos los artículos identificados fueron escritos en idioma inglés.

Discusión

A continuación se abordan diferentes temas relacionados con la revisión de publicaciones sobre la PAB. En primer lugar, se realiza una breve reseña de los conceptos básicos sobre la biología, las formas de activación (anticuerpos, citoquinas y otros) y los mecanismos de secreción del basófilo. Luego, se discuten aspectos más específicos de la prueba, como las estrategias de identificación de esta población

celular y sus marcadores de activación, y aspectos metodológicos de importancia y su uso en el diagnóstico de alergias.

Conceptos básicos sobre la biología y la activación del basófilo

Los basófilos son granulocitos circulantes muy poco frecuentes (<1% de los leucocitos en sangre) que responden a varios estímulos, entre estos a la IgE a través de receptores FcεRI que tras su activación liberan diferentes mediadores preformados y otros sintetizados *de novo* característicos de la reacción alérgica, tales como histamina, LTC4 y citoquinas Th2, como interleucina (IL) 4 e IL-13.

El papel del basófilo como célula efectora en varios trastornos alérgicos no se conoce lo suficiente, aunque se sabe que aumenta en número y hace parte del infiltrado inflamatorio del tejido afectado

(3). No obstante, la detección de su activación puede utilizarse como indicador de sensibilización ante un antígeno/alergeno y funciona como ayuda diagnóstica en diferentes enfermedades alérgicas (2,4).

Formas de activación del basófilo

Los basófilos expresan en su superficie citoplasmática una variedad de receptores que le confieren la capacidad de responder a distintas señales que regulan sus funciones de desarrollo y efectoras. Por tanto, además de la degranulación, el basófilo puede activarse y efectuar otras formas diferentes de respuesta de acuerdo al estímulo inductor. Algunos de los más importantes mecanismos de activación en los basófilos comprenden:

Anticuerpos

Inmunoglobulina E: los basófilos expresan el receptor de IgE de alta afinidad y median reacciones de hipersensibilidad tipo I tras el entrecruzamiento de los complejos IgE-FcεRI por antígenos multivalentes, incluyendo alérgenos, lo que provoca activación/degranulación de la célula (5). Falta mucho por conocer sobre el papel directo del basófilo en la generación de reacciones de hipersensibilidad, aunque se sabe que participa en varios procesos que culminan en que otras células efectoras liberen su contenido proinflamatorio en cantidades suficientes para inducir fenómenos clínicamente visibles (6).

Inmunoglobulina G: en ratones se ha observado que los basófilos promueven una vía alternativa de anafilaxia. Tsujimura *et al.* (7) encontraron que tras la estimulación con complejos IgG1-alergeno, los basófilos liberan factor de activación plaquetaria, llevando así a anafilaxia sistémica a través del aumento de la permeabilidad vascular. La vía de señal de la IgG a través de su receptor FcγRIIA contribuye en reacciones alérgicas y anafilácticas en humanos, sin embargo se ha observado en células diferentes a los basófilos (8). De esta manera, aunque se ha encontrado cierta relación entre anafilaxia y vías mediadas por receptores IgG, no se conocen estudios que demuestren tal mecanismo en basófilos humanos.

Citoquinas

La IL-3 tiene un papel crucial en la biología del basófilo, pues participa no solo como factor de diferenciación (9), sino también como agente regulador de la función de estas células en las que aumenta la síntesis de histamina y su liberación ante una posterior estimulación por vía IgE (10), induce mayor expresión del marcador de activación CD63 ante estímulos como el alérgeno específico (11,12) y aumenta de forma inespecífica la expresión de CD203c, otro marcador de activación, en basófilos en reposo (13).

La linfopoyetina estromal tímica (TSLP, por su sigla en inglés) puede promover selectivamente la hematopoyesis de basófilos a partir de precursores de la médula ósea e inducir respuestas en basófilos maduros periféricos en ambientes suficientes y deficientes en interleucina (IL) -3 (14). La IL-18 coestimula la producción de IL-4 e IL-13 por basófilos en respuesta tanto a IL-3 como a entrecruzamiento de los FcεRI (15), al igual que la IL-3 aumenta la síntesis de leucotrienos (16). La IL-33 ha mostrado capacidad de aumentar la liberación de mediadores inducida por IgE y sinergia con la IL-3 para producir citoquinas Th2 en basófilos de manera independiente de IgE (17).

Otras formas de activación

El efecto de las enzimas ha sido estudiado, en especial las de tipo proteasas de cisteína, sobre la activación del basófilo (18). Asimismo, se ha descrito que la papaína induce la liberación de IL-4 e IL-6 en basófilos murinos y la migración de estos al ganglio linfático (19). Otro mecanismo de activación no específica descrito en los basófilos es la activación por superantígenos, como la glicoproteína gp120 del virus de la inmunodeficiencia humana que puede unirse a la región VH3 de la IgE promoviendo la liberación de IL-4 e IL-13 (20). De igual forma, la proteína L (expresada en *Peptostreptococcus magnus*) induce la liberación de estas mismas citoquinas, pero por interacción con la cadena κ de la IgE (21).

Mecanismos de secreción

Se ha observado que los basófilos activados pueden presentar dos patrones de secreción regulada del contenido de sus gránulos. Una es la degranulación anafiláctica (DA), en la que se producen cambios morfológicos rápidos y una secreción coordinada de mediadores desde sus gránulos de forma rápida y explosiva que se completa en minutos tras la estimulación; por lo general, esta es observada in vivo en respuestas de hipersensibilidad inmediata IgE-dependientes (22-24). La otra es la degranulación gradual (PMD, por su sigla en inglés) en la que la secreción es gradual o lenta (22,23,25). La PMD es el evento visto con más frecuencia en basófilos analizados que participan en varias condiciones y enfermedades in vivo, tales como rechazos de injertos de piel en humanos, lesiones ampollares penfigoides, leucemia de basófilos, linfoma, síndrome de Sézary, entre otras (22,23,26); esta forma de degranulación también se ha observado en los mastocitos, en situaciones clínicas como alergia por contacto, hipersensibilidad retardada, urticaria pigmentosa, ampollas penfigoides, melanoma, glomerulonefritis crónica, pielonefritis, adenoma renal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple, poliposis familiar del colon, fibrosis intersticial pulmonar, inflamación crónica de la mucosa del seno maxilar, tumores metastásicos primarios, estimulación mecánica o con frío de la piel, heridas de la piel en sanación y angiogenesis (22,23,26).

Aunque por sus características la DA y la PMD pueden ser vistas como fenómenos independientes, en realidad se han propuesto como extremos de un mismo modelo general de degranulación que depende de la tasa de formación de las vesículas; en este modelo, una tasa lo suficientemente baja permite que las vesículas transiten de manera individual transportando el contenido granular. Sin embargo, conforme la tasa aumenta, las vesículas ya no pueden mantener su individualidad y tienden a fusionarse formando canales que pueden interconectar gránulos adyacentes o gránulos con la membrana de la célula, creando así la anatomía característica de la degranulación anafiláctica (25).

Prueba de activación de basófilos y marcadores de activación

La técnica actual de la PAB se basa en la cuantificación de los cambios en la expresión de marcadores de activación tras la estimulación con el alérgeno específico y la consecuente degranulación del basófilo (2). Dentro de sus usos se encuentra la evaluación experimental de la alergenidad y el diagnóstico de sensibilización con fines clínicos. A continuación se describen los marcadores de activación más estudiados y se reseñan algunos otros que han sido propuestos.

CD63

También denominado LAMP-3 (glicoproteína-3 de membrana asociada a lisosoma), es un miembro de la superfamilia transmembrana 4 o tetraspaninas presente en diferentes tipos de células, como basófilos, mastocitos, macrófagos y plaquetas (11). Este es una proteína que en estado de reposo en encuentra anclada a la membrana del granulo, pero que cuando se presenta la degranulación anafiláctica, la fusión del granulo con la membrana plasmática causa su expresión en la superficie celular de un basófilo activado (27,28). Por ser el primero en describirse, ha sido el marcador de activación de basófilos más estudiado (29).

CD203c

Identificado por Buhning *et al.* (30) como marcador adicional de activación de basófilos, es una proteína transmembrana de tipo II, miembro de la familia de fosfatasa/fosfodiesterasas de nucleótidos (31), cuya función en el basófilo es desconocida (28).

Su expresión varía de acuerdo con el estado atópico del individuo: las personas asmáticas con exacerbaciones presentan mayor expresión basal e inducida por anti-IgE que los pacientes con control de la enfermedad; incluso, su expresión es mayor durante la exacerbación que durante el periodo de mejoría clínica (32).

Otros indicadores de la activación de basófilos

La activación del basófilo también se ha evaluado mediante el empleo de otros marcadores, p. ej., midiendo el grado de fosforilación de MAPK p38, un miembro de las cinasas activadas por mitógeno cuya fosforilación aumenta conjuntamente con la regulación al alza de CD63 (33). CD13, CD107a y CD164 son otros indicadores de activación que se han identificado (34); no obstante, se requieren más estudios y ensayos de validación que permitan verificar si estos marcadores pueden ser utilizados en la práctica para el diagnóstico de alergias y si su uso mejoraría el desempeño de la PAB y sus resultados.

Estrategias de identificación de basófilos y su activación

Para medir la activación de basófilos es esencial su discriminación del resto de células sanguíneas. Existen varias formas de identificar basófilos humanos por citometría de flujo y de separarlos de otros leucocitos durante los ensayos de activación (35-37). Esta selección debe ser bastante cuidadosa, pues influye en la eficacia diagnóstica de la prueba (38). Dentro de los aspectos que deben tenerse en cuenta para la selección de los mejores marcadores celulares están su especificidad para discriminar basófilos, su patrón de expresión en condiciones de reposo y durante la activación celular, la variabilidad interindividuo y la representatividad del marcador en la población real de basófilos. Otro aspecto conveniente es que con un mínimo de marcadores se puede identificar a la población de manera óptima, lo que ahorra costos y tiempo en el desarrollo de la prueba.

Dentro de las estrategias de selección más conocidas se encuentran:

- la combinación de anti-CD123 (subunidad α del receptor de IL-3) con anti HLA-DR para excluir células presentadoras de antígeno y monocitos (13,35,36).
- la combinación de anti-CRTH2 (receptor D2), anti-CD3 (exclusión de células T) y anti-CD203c para identificar estas células en la región más baja de "Side Scatter" (SSC^{low}), donde, por su complejidad, se encuentran las células mononucleares y los basófilos (37).

c) el uso de anti-CCR3 (receptor 3 de quimiocinas CC, expresado en basófilos, mastocitos y linfocitos Th2), también conocido como CD193 con o sin el empleo de un segundo marcador (35,39).

d) la detección de IgE en la superficie de los basófilos, aunque esta se complica en pacientes con bajos niveles de este anticuerpo, además, la IgE puede hallarse también en la superficie de otras células (como monocitos y eosinófilos), lo que eleva la cantidad de células contaminantes y reduce la especificidad de la prueba (35,40). A pesar de esto, una selección adecuada permite discriminar los basófilos con este marcador en compañía de algún otro, como CD45 (41) o CD203c, por lo que sigue siendo empleado (42).

e) el marcador CD203c podría usarse como marcador de identificación ya que entre las células sanguíneas se expresa exclusivamente en basófilos y se regula al alza tras su activación por alérgeno o anti-IgE en basófilos maduros (30); sin embargo, su baja expresión basal ha obstaculizado en muchos casos su empleo como único marcador para la adquisición de los basófilos en reposo (41).

Una técnica bastante utilizada para determinar basófilos y cuantificar su activación se basa en la caracterización de las células por anti-IgE y la evaluación de su estado de activación por anti-CD63 (43,44). Esta técnica es empleada por estuches comercialmente disponibles, como Basotest™ (Becton Dickinson, Pont de Claix, France); sin embargo, el hecho de que no se utilice un marcador adicional para diferenciar los basófilos de otras células sanguíneas que también poseen IgE en su superficie, sumado a que este protocolo utiliza como control positivo el péptido inductor de degranulación fMLP (que activa el basófilo por vía FRP-1, diferente a la vía usada por alérgenos dependiente de anticuerpos), hacen que el empleo de este producto sea menos recomendable (11,45) en comparación con otros que basan su selección en combinaciones de marcadores que permiten mejor discriminación y utilizan como control positivo anticuerpos anti-IgE (que al igual que los alérgenos, activan al basófilo por vía IgE-dependiente). Un ejemplo es el Allergenicity Kit™ (Beckman Coulter, Fullerton, California, Estados Unidos), que identifica los basófilos como una población CD3⁺ CRTH2⁺ CD203c⁺ (44).

De diferentes estudios que han comparado la eficiencia de las estrategias de selección de basófilos para realizar pruebas de activación (46-48), el trabajo de Eberlein *et al.* (46) es el que incluye mayor número de estrategias. Estos autores concluyen que se puede identificar una mayor cantidad de basófilos al seleccionarlos como células anti-CCR3⁺, anti-IgE⁺ o anti IgE⁺/anti-CD203c⁺ en comparación con la estrategia CRTH2⁺/CD203c⁺/CD3⁻ (46). Aunque en el presente estudio la detección de IgE se recomienda para seleccionar basófilos con una alta pureza, otros autores consideran lo contrario (35,46) y mencionan como desventaja que este es un marcador con alta variabilidad interindividual (35,47) no recomendando su uso como único marcador de selección.

CCR3 es un marcador altamente confiable y con poca variabilidad interindividual que permite obtener gran cantidad relativa de basófilos, con alta pureza, independiente del componente atópico del paciente (35,46), por lo que podría considerarse el mejor marcador individual para identificar basófilos. Por otra parte, para el estudio de la urticaria crónica, mediante la PAB indirecta, se ha comparado el empleo de CCR3 o CD123 y la combinación de ambos, encontrándose que esta última presenta mejores resultados, por lo que se recomienda como método de selección (49).

En la Tabla 1 se describen varias estrategias de selección que usan los estuches de determinación de activación de basófilos disponibles comercialmente.

Tabla 1. Estuches comerciales para evaluar activación de basófilos por citometría de flujo.

Estuche	Marca comercial	Selección	Marcadores de Activación	Control positivo
Allergenicity kit®	Beckman Coulter	CRTH2 ^{pos} CD203c ^{dim} CD3 ^{neg} CRTH2 ^{pos} CD203c ^{pos} CD3 ^{neg}	CD203c ^{pos}	Anti-IgE
Basotest®	Becton Dickinson	IgE ^{pos}	CD63 ^{pos}	Nformyl-Met-Leu-Phe (fMLP)
Flow CAST®	Bühlmann Laboratories AG	CCR3 ^{pos} SSC ^{low}	CD63 ^{pos}	Nformyl-Met-Leu-Phe (fMLP) y Anti-IgE
Flow CAST highsens®	Bühlmann Laboratories AG	CCR3 ^{pos} SSC ^{low}	CD63 ^{pos} CD203c ^{pos}	Nformyl-Met-Leu-Phe (fMLP) y Anti-IgE
Basostep®	Inmunostep	CD123 ^{pos} CD203c ^{pos} HLA-DR ^{neg}	CD63 ^{pos} CD203c ^{pos}	Mezcla de Nformyl-Met-Leu-Phe (fMLP)-Anti-IgE
BasoFlowEx® Kit	Exbio	CD203c ^{pos} SSC ^{low}	CD63 ^{pos}	Nformyl-Met-Leu-Phe (fMLP) y Anti-IgE

Fuente: Elaboración propia.

Aspectos metodológicos de la PAB

Para realizar la PAB se puede emplear sangre total o leucocitos aislados. El empleo de sangre total hace más práctica la manipulación (reduciendo el número pasos de centrifugación), pero se argumenta que puede presentar diferencias relevantes con respecto al empleo de leucocitos aislados; un ejemplo es la posible interferencia de componentes del suero (anticuerpos

específicos para el alérgeno, entre otros) que, si bien puede representar de manera más cercana lo que ocurre en condiciones fisiológicas, puede también llevar a un descenso en la sensibilidad del ensayo o permitir que componentes del suero causen activación inespecífica en los controles e interferencias debido a agregados de plaquetas (ya que estas también expresan CD63) (50,51). La Figura 2 muestra el esquema general de los pasos a seguir en una PAB sobre sangre total.

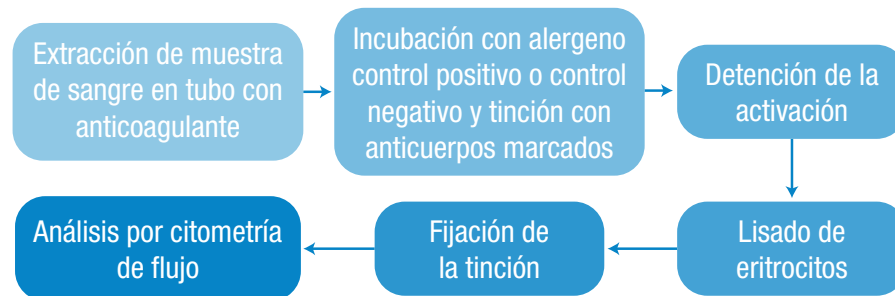


Figura 2. Esquema general de la prueba de activación de basófilos en sangre total.

Fuente: Elaboración propia.

Otro tipo de PAB que se usa principalmente en investigación biomédica se hace de manera indirecta y utiliza basófilos de un donador distinto al paciente evaluado. Por lo general se extraen células mononucleares periféricas y se someten a un procedimiento de lavado con ácido láctico para remover de los basófilos a las inmunoglobulinas unidas a membranas (“stripping”), las cuales se incuban con el suero “sospechoso” y el alérgeno a evaluar (52). Este procedimiento es bastante útil cuando no se puede contar con sangre fresca, p. ej., en pacientes que viven lejos de una unidad con citometría de flujo o en la evaluación de pacientes con urticaria crónica (49).

Muestreo de sangre

El procedimiento de la PAB inicia con la extracción de sangre del paciente mediante algún anticoagulante, casi siempre heparina. Hay opciones comerciales, como el Allergenicity kit, para hacer el BAT con muestras tomadas en tubos con ácido etildiaminotetraacético (EDTA) o ácido cítrico-citrato-dextrosa, las cuales incluyen una solución de activación para reponer el calcio que se quela con estos anticoagulantes y es necesario para la degranulación de los basófilos (2). Asimismo, se ha reportado que no hay diferencia significativa entre los resultados de la prueba con el marcador anti-CD63 tras almacenar la sangre a 4°C durante 24 horas empleando EDTA o citrato, pero no con heparina (53). Sin embargo, en otra publicación más reciente, la eficiencia de la prueba no se ve alterada con este anticoagulante bajo las mismas condiciones de tiempo y temperatura

(54). El mantenimiento de la muestra a temperatura ambiente por largos periodos reduce de forma significativa la reactividad del basófilo en la prueba de activación (51).

Controles

El control negativo evalúa la expresión basal de los marcadores de activación y, por lo general, se utiliza el mismo diluyente en el que se encuentra el alérgeno a evaluar. Tradicionalmente, el control positivo consiste en anticuerpos anti-IgE monoclonales o policlonales. También se pueden emplear anticuerpos monoclonales anti FCεRI, con el que se han encontrado mayores tasas de activación y un mayor número de respondedores (45,50,51). El péptido bacteriano N-formilmetionil-leucil-fenilalanina (fMLP) puede emplearse para evaluar la calidad de los basófilos; sin embargo, se ha recomendado evitar su uso como control positivo (11,45), puesto que activa a los basófilos a través del FPR-1 (receptor acoplado a proteína G que activa vías MAPK y fosfolipasa C) y no por estimulación mediada por IgE-FCεRI. Alrededor del 10-15% de los individuos tienen basófilos “no respondedores” al control positivo de la vía dependiente de IgE; en estos casos, los resultados de la PAB no son confiables (11).

Estimulación con alérgeno

Las concentraciones empleadas para la PAB son alérgeno-dependientes, haciéndose necesario estandarizar la técnica para cada uno de ellos

mediante titulación a distintas concentraciones (2). En general, los alérgenos medicamentosos son activos en el rango de los mg/mL y pueden ser diluidos de 5 a 25 veces sin perder su actividad. Por su parte, los alérgenos proteicos son empleados a menudo en concentraciones del orden de los µg/mL y pueden ser diluidos hasta ng/mL o pg/mL manteniendo su actividad. El tiempo de incubación es, por lo general, de 15 a 20 minutos y está acorde a la dinámica de expresión de los marcadores de activación (CD203c o CD63), siendo CD203 el de aparición más temprana.

Pretratamiento con IL-3

Aunque la necesidad de preactivación de los basófilos con IL-3 ha sido causa de controversia (11), se ha demostrado que una corta preincubación (de máximo 10 min) con IL-3 (2 ng/mL) no aumenta la expresión de CD63 basal, pero sí induce mayor expresión de mediadores y de CD63 ante estímulos como el alérgeno específico (11), permitiendo aumentar la sensibilidad del ensayo (41,55).

La IL-3 se ha empleado con éxito para normalizar la reactividad de basófilos de donantes sanos usados para el diagnóstico de urticaria espontánea crónica (39). Sin embargo, la estimulación con esta aumenta de forma inespecífica la expresión de CD203c en basófilos en reposo, lo que reduce de manera significativa la diferencia entre basófilos activados y los no activados; por tanto no se recomienda su uso cuando la PAB se realiza con este marcador de activación (13,41).

Interpretación de resultados

Empleando CD63

La expresión de CD63 se presenta tras el proceso de degranulación anafiláctica del basófilo (28), tiene un pico máximo de expresión a los 25-30 minutos y coincide con el momento de la liberación de la histamina (27).

Para la evaluación apropiada de los resultados debe tenerse en cuenta el número absoluto de basófilos identificados, que debe ser de al menos 150, y el porcentaje de basófilos activados, que en el control negativo debe ser <5%. Existen dos medidas comunes de activación de basófilos: la reactividad y la sensibilidad, ambas recomendadas por la Academia Europea de Asma, Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) para la interpretación de la PAB. La primera equivale al porcentaje de basófilos que responde a determinado estímulo y la segunda a la mínima concentración de alérgeno necesaria para que responda el 50% de los basófilos reactivos (EC_{50}). Para el análisis de la reactividad basta con evaluar la activación de basófilos ante una o dos concentraciones de alérgeno. Es importante emplear un control positivo que evalúe la reactividad de los basófilos antes de someterlos a la estimulación con el alérgeno (2).

Tras determinar la reactividad se puede evaluar la sensibilidad, dado que esta se da en función de la reactividad de los basófilos. Para esto se hacen lecturas de la reactividad de los basófilos a 6-8 concentraciones y la respuesta se grafica en una curva de respuesta versus concentración de alérgeno para determinar la EC_{50} . La sensibilidad puede ser expresada también como "CD-sens" (equivalente al inverso de EC_{50} multiplicado por 100) (2,56).

La activación de basófilos también puede evaluarse mediante la intensidad de fluorescencia media (MFI, por su sigla en inglés). Para este fin, el incremento en la MFI se presenta como un valor relativo denominado índice de estimulación (SI, por su sigla en inglés), que resulta de la relación entre el MFI tras la estimulación y el MFI del control negativo (57). En general, un SI >2.0 puede ser considerado como una señal confiable de activación de basófilos inducida por

la sustancia de ensayo. La dependencia de dosis puede tomarse como una segunda confirmación confiable de reacción específica al alérgeno. Asimismo, en general, un porcentaje ≥15% de basófilos activados tras el reto alérgico podría indicar un estado alérgico; sin embargo, para establecer los puntos de corte para cada alérgeno es recomendable construir una curva ROC (del inglés, receiver operating characteristics) que permita seleccionar el punto de mayor sensibilidad con la máxima especificidad (50,57,58). Los puntos de corte empleados con mayor frecuencia en clínica aparecen en la Tabla 2.

Por último, para la correcta evaluación de los resultados siempre debe tenerse en cuenta la situación general del paciente (medicación, estación del año, inmunoterapia, exposición reciente a alérgenos y coexistencia de enfermedades).

Tabla 2. Puntos de corte utilizados para considerar una prueba de activación de basófilos positiva.

Alérgeno (A)/hapteno (H)	Punto de corte	Referencia
A. inhalados	Reactividad >15%	(59)
A. de alimentos	Reactividad >15%	(58)
A. del látex	Reactividad =10-20%	(60,61)
Antibióticos (H) β-lactámicos (H)	Reactividad >6%	(40)
A. del veneno de himenópteros	Reactividad >25%	(13,62)

Fuente: Elaboración propia.

Empleando CD203c

CD203c es un marcador específico de basófilos y, aunque se expresa de manera constitutiva en la superficie celular, sus niveles aumentan con la activación. En contraste a CD63, el incremento de CD203c en superficie celular por lo general es más rápido y transitorio. Los niveles basales de CD203c expresados por basófilos pueden diferir de forma significativa entre individuos, además, diversos factores pueden afectar su expresión; de hecho, se han encontrado diferencias basales de esta entre las personas con asma e individuos no alérgicos (32).

La expresión de CD203c puede modificarse por los niveles de otras citoquinas. En específico, la IL-3 aumenta su expresión en ausencia de degranulación anafiláctica, por lo cual pueden hallarse niveles mayores de CD203c durante el curso de varios procesos inflamatorios (57). El incremento en la expresión de CD203c se presenta en forma de SI y, aunque también puede presentarse como porcentaje de basófilos activados, esto último no es lo más apropiado pues la expresión basal del marcador y, por lo tanto, la definición del punto de corte son diferentes para cada paciente (41). Al igual que para CD63, un SI >2 puede ser considerado como indicador confiable de activación de basófilos y la dependencia de la dosis se considera un segundo indicador fiable de una reacción específica al alérgeno (57,63).

Un ejemplo del análisis de los resultados se muestra en la Figura 3, donde a partir de células CD3- (Figura 3A), se seleccionaron los basófilos (Figura 3B) teniendo en cuenta las que son CD203c+ CRTH2+. El porcentaje de activación (% Act.) se determinó usando como punto de corte el control negativo que corresponde a las células estimuladas con la solución de dilución del alérgeno (Figura 3C). La estimulación con 1 µg/mL de extracto *B. tropicalis* (Figura 3D) y anti IgE (Figura 3E) evidencia la sobreexpresión del marcador CD203c. Al interior de los cuadrantes se presenta el índice de estimulación (SI) que indican un resultado positivo para el alérgeno y el control de la prueba, >2 en ambos casos.

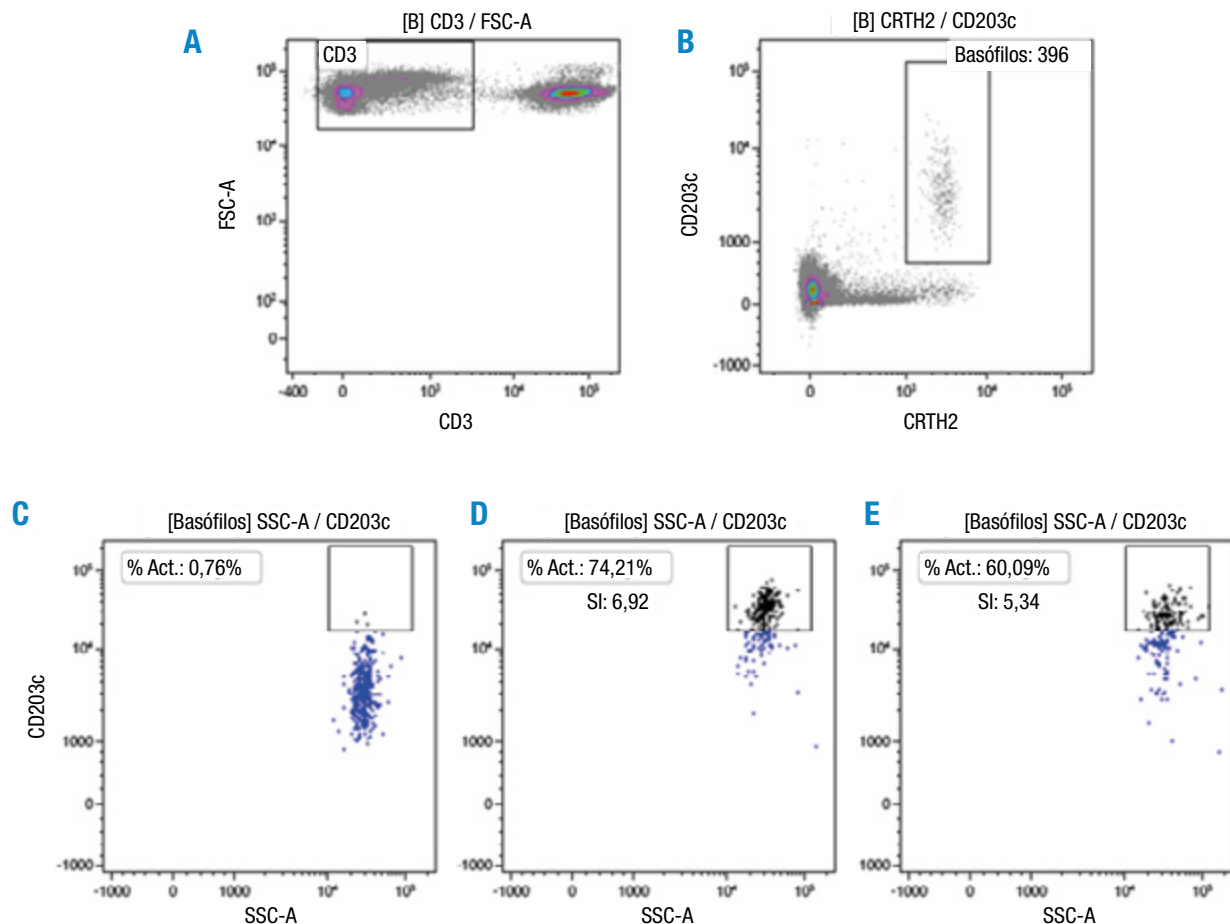


Figura 3. Prueba de activación de basófilos de un paciente con rinitis alérgica sensibilizado al ácaro *Blomia tropicalis* usando el estuche comercial Allergenicity kit™. Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, el incremento en la expresión CD203c en basófilos activados es, por lo general, menos prominente que el de CD63; en pacientes con elevada expresión basal de CD203c la regulación positiva puede estar completamente ausente, originando falsos negativos. Por lo tanto, los resultados siempre deben ser interpretados a la luz de la situación general del paciente (medicación, estación del año, inmunoterapia, exposición reciente a alérgenos y coexistencia de enfermedades) (11).

Factores que influyen en la realización de la prueba

El uso de antihistamínicos no afecta la expresión de CD63 o CD203c tras un evento de estimulación. En el caso de los corticoides orales, se ha demostrado que a concentraciones muy altas, inusuales en clínica, se interfiere en la expresión de CD63, mas no de CD203c (12,13).

PAB en el diagnóstico de alergias

Comparado con la determinación de IgE específica, la PAB tiene la ventaja que evalúa una respuesta alérgica efectora y, por lo tanto, se espera que tenga una mayor concordancia clínica con los retos orales, prueba de oro para el diagnóstico de alergias (4). Su rendimiento como técnica diagnóstica, en comparación con la prueba cutánea (PC), es variable y depende del alérgeno o la molécula inductora de hipersensibilidad. En algunos casos se ha demostrado la superioridad de la PAB sobre la PC (56). Expertos consideran que en casos de falta

de concordancia entre la PC y la IgE específica, o en los que hacer una prueba *in vivo* ponga en peligro la vida del paciente, la PAB tiene un escenario ideal de aplicación. Aunque hay otras pruebas *ex vivo*, como los ensayos de liberación de histamina, la posición de la EAACI es que de estos no hay revisiones sistemáticas que permitan hacer un juicio apropiado de su aplicabilidad, y que hay limitaciones técnicas, como la reactividad cruzada de la histamina con otros metabolitos, que pueden alterar la especificidad cuando se hace su determinación. Por lo tanto, dicha academia considera que la PAB es superior a los otros métodos (2). Además, en comparaciones directas entre estos métodos, la PAB ha mostrado mayor sensibilidad, pero rendimiento diagnóstico parecido (64). La línea celular de rata con leucemia basofílica (RBL, por su sigla en inglés) también es una estrategia prometedora como prueba diagnóstica *ex vivo* (65); no obstante, faltan más estudios que evalúen su comportamiento clínico.

La utilidad de la PAB como prueba diagnóstica ha sido estudiada en distintas clases de alergia y ante un considerable número de alérgenos (Tabla 3), además, ha mostrado ser útil como herramienta complementaria para la evaluación y diagnóstico de alergia severa al maní en adultos. Se ha establecido que la reactividad de los basófilos es significativamente mayor en pacientes con historia de alergia severa al maní en comparación a pacientes sensibilizados (56).

La PAB también puede emplearse para revelar alergias severas ocultas a la soya en pacientes con alergia a maní (58). Hace poco, en un estudio en niños de 1 a 13 años, Santos *et al.* (56) identificaron variables en la PAB que permiten predecir los resultados del reto oral.

Utilizando CD63 como marcador de activación, estos investigadores identificaron la reactividad alérgeno-específica a través de la PAB como biomarcador de la gravedad de las reacciones alérgicas al maní durante los retos orales. De igual forma, encontraron que la medición de la sensibilidad de los basófilos (medida por CD-sens) puede tener un valor clínico para estimar el umbral de las reacciones alérgicas al maní durante los retos orales. Estos hallazgos indican que la PAB puede funcionar como sustituto *in vitro* de los retos orales para estimar la severidad y el umbral de las reacciones alérgicas y mejorar el manejo de los pacientes con alergia a maní.

Tabla 3. Utilidad de la prueba de activación de basófilos como prueba diagnóstica de alergia ante distintos alérgenos.

Referencia	Alérgeno	Marcador de activación	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Abuaf <i>et al.</i> (66). 2012	AINEs	CD63	37-64	90
Aranda <i>et al.</i> (67). 2011	Quinolonas	CD63	41.7-79.2	88
Bavbek <i>et al.</i> (68). 2009	Lysina-ASA	CD63/CD203c	16.7-33.3	79.2-91.7
	Diclofenaco		16.7-22.2	100
De Week <i>et al.</i> (69). 2009	β -lactámicos	CD63	50	89-97
Eberlein <i>et al.</i> (70). 2010	β -lactámicos	CD63	53	80
Gómez <i>et al.</i> (71). 2010	Metamizol	CD63	54.9	85.71
Kim <i>et al.</i> (72). 2012	AINEs	CD63	61	91
Korosec <i>et al.</i> (73). 2011	ASA	CD63	79	70
Pinnobphun <i>et al.</i> (74). 2011	Medio de Contraste	CD63	46-61.5	88-100
Rodríguez-Trobado <i>et al.</i> (75). 2008	AINEs	CD63	42.85	100
Ocmant <i>et al.</i> (76). 2009	Maní	CD63/CD203c	86.7-88.9	94.1-97.1
	Huevo		62.5-88.9	96.4-100
Eberlein <i>et al.</i> (77). 2012	Abeja y YJ	CD63	57.1	90
Korosec <i>et al.</i> (78). 2009	Abeja-Avispa	CD63	75 %	92
Peternelj <i>et al.</i> (79). 2009	Abeja-Avispa	CD63	90	
Khan <i>et al.</i> (80). 2012	Aeroalergenos	CD63	57-84	73-81
Ozdemir <i>et al.</i> (81). 2011	Mezcla de polen	CD203c	87-100	100
Wolnczyk-Medrała <i>et al.</i> (82). 2009	Acaros, mezcla de polen	CD63	87.5-94	100
Erdmann <i>et al.</i> (83). 2004	Abeja-Avispa	CD63	92%	80%
Frezzolini <i>et al.</i> (84). 2009	Anasakis	CD63	67	100
Santos <i>et al.</i> (85). 2014	Maní	CD63	97.6	96.0
		CD203c	100.0	94.0

Fuente: Elaboración propia.

Las limitaciones principales de la PAB en la práctica clínica se relacionan con la accesibilidad, la validación de los reactivos y su alto costo (86). El empleo de citometría de flujo disminuye su uso como prueba de rutina, a diferencia de la PC, que está disponible en el consultorio del especialista. No obstante, se espera que en un futuro la PAB se posicione como prueba diagnóstica de alergia en casos específicos en donde la superioridad es evidente.

CD63 versus CD203c

Como se ha mencionado, para la medición de la activación de los basófilos casi siempre se emplean dos marcadores: CD63 y CD203c (Tabla 4). Diferentes estudios se han desarrollado para evaluar la idoneidad de cada uno en diferentes condiciones alérgicas. Al examinar la respuesta de basófilos ante el estímulo con anti-IgE o fMLP, se ha encontrado que la totalidad de basófilos que resultan CD63 negativos o “no respondedores” sí muestran activación si esta se mide mediante CD203c. Esto sugiere que en aquellos “no respondedores”, la PAB debería emplear ambos marcadores de activación (87).

Tabla 4. Principales características de los marcadores más empleados en test de activación de basófilos.

Características	CD63	CD203c
Sinónimos	LAMP-3	Enzima E-NNP3
En basófilos en reposo	Apenas detectable	Presente constitutivamente
Presentes en	Plaquetas y otras células sanguíneas	Específico de basófilos
Regulación al alza	Máxima a los 25-30 min. Asociada a la liberación del mediador	Máxima a 10-20 min. No necesariamente asociado a liberación del mediador
Inducción por IL-3	No, por sí sola	Sí
Intensidad de fluorescencia	Mayor	Menor
Aparición espontánea <i>in vivo</i>	Baja	Mayor
Eficiencia diagnóstica	Alta	Alta

Fuente: Elaboración propia.

Ambos marcadores mostraron ser igual de confiables en el diagnóstico de alergia al gato, siempre y cuando la prueba se desarrolle bajo las condiciones más adecuadas para cada marcador; por ejemplo, la preincubación con IL-3 en caso de que se emplee CD63 y no CD203c (41).

En pacientes con historia clínica de anafilaxia a amoxicilina se ha encontrado que CD203c puede ser mucho más sensible que CD63 (60% para CD203c, contra 20% para CD63) (40). Sin embargo, en este estudio los métodos de selección de los basófilos pudieron afectar en cierta forma los resultados, dado que para la prueba con CD63 los basófilos se identificaron solo como IgE⁺, sin emplear un segundo marcador para eliminar otras células que también expresan IgE, lo que ocasionó que entre las células seleccionadas para la evaluación de activación se observara, en ocasiones, hasta un 50% de células diferentes a basófilos (40).

Para la identificación de pacientes alérgicos a veneno de avispa y abeja se ha reportado que, aunque la sensibilidad de CD203c es

ligeramente mayor que la de CD63 (97% vs. 89%), ambos marcadores resultan confiables para el diagnóstico de pacientes con alergia a las picaduras por estos himenópteros (88).

Conclusiones

La PAB ha mostrado tal confiabilidad clínica que se ha sugerido como sustituto *in vitro* de los retos orales para estimar la severidad de la alergia a alimentos como el maní, ofreciendo la ventaja que el diagnóstico se hace *ex vivo*, lo cual evita efectos adversos en el paciente. También se reconoce su utilidad en el diagnóstico de hipersensibilidad a medicamentos.

Dentro de las desventajas actuales del uso de la PAB está la falta de estandarización de la prueba entre laboratorios. Esto puede causar variabilidad en los resultados y dificultar la reproducibilidad de los hallazgos. Otras limitaciones en la práctica clínica son la accesibilidad y su alto costo; no obstante, se espera que en un futuro la PAB se posicione como prueba diagnóstica de alergia en casos específicos en donde la superioridad es evidente.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

La presente investigación recibió apoyo financiero de la Universidad de Cartagena y Colciencias mediante Contrato 484-2012.

Agradecimientos

A la Dra. Elizabeth García, investigadora principal del proyecto que apoyó financieramente los estudios de Maestría en Inmunología de PS.

Referencias

- Descotes J, Chquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology*. 2001;158(1-2):43-9. <http://doi.org/fkvqkb>.
- Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393-405. <http://doi.org/f3ph2t>.
- Macfarlane AJ, Kon OM, Smith SJ, Zeibecoglou K, Khan LN, Barata LT, et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):99-107. <http://doi.org/dg58m6>.
- Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy*. 2016;6:10. <http://doi.org/cpg2>.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S73-80. <http://doi.org/crfr6s>.
- Cheng LE, Sullivan BM, Retana LE, Allen CD, Liang HE, Locksley RM. IgE-activated basophils regulate eosinophil tissue entry by modulating endothelial function. *J Exp Med*. 2015;212(4):513-24. <http://doi.org/f67qmm>.
- Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity*. 2008;28(4):581-9. <http://doi.org/cfdrd7>.
- Jönsson F, Mancardi DA, Zhao W, Kita Y, Iannascoli B, Khun H, et al. Human FcγRIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood*. 2012;119(11):2533-44. <http://doi.org/fkj6sg>.
- Valent P, Schmidt G, Besemer J, Mayer P, Zenke G, Liehl E, et al. Interleukin-3 is a differentiation factor for human basophils. *Blood*. 1989;73(7):1763-9.
- Valent P, Besemer J, Muhm M, Majdic O, Lechner K, Bettelheim P. Interleukin 3 activates human blood basophils via high-affinity binding sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(14):5542-6. <http://doi.org/c8cj9k>.
- Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy*. 2006;61(9):1028-39. <http://doi.org/cshv8w>.
- Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy*. 2009;64(9):1319-26. <http://doi.org/dgdw6v>.
- Sturm EM, Kranzelbinder B, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W, Sturm GJ. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: Characteristics and differences to CD63 upregulation. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(5):308-18. <http://doi.org/czcvgk>.
- Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature*. 2011;477(7363):229-33. <http://doi.org/bdg8mz>.
- Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, et al. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(24):13962-6. <http://doi.org/d6jww6>.
- Zaitu M, Yamasaki F, Ishii E, Midoro-Horiuti T, Goldblum RM, Hamasaki Y. Interleukin-18 primes human basophilic KU812 cells for higher leukotriene synthesis. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids*. 2006;74(1):61-6. <http://doi.org/d4s33g>.
- Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegel N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood*. 2009;113(7):1526-34. <http://doi.org/b48cf2>.
- Sokol CL, Medzhitov R. Emerging functions of basophils in protective and allergic immune responses. *Mucosal immunology*. 2010;3(2):129-37. <http://doi.org/bp6gxd>.
- Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol*. 2008;9(3):310-8. <http://doi.org/fk2kzc>.
- Patella V, Giuliano A, Florio G, Bouvet JP, Marone G. Endogenous superallergen protein Fv interacts with the VH3 region of IgE to induce cytokine secretion from human basophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;118(2-4):197-9. <http://doi.org/bjkw2g>.
- Genovese A, Borgia G, Björck L, Petraroli A, de Paulis A, Piazza M, et al. Immunoglobulin superantigen protein L induces IL-4 and IL-13 secretion from human Fc epsilon RI+ cells through interaction with the kappa light chains of IgE. *J Immunol*. 2003;170(4):1854-61. <http://doi.org/cpg3>.
- Crivellato E, Nico B, Mallardi F, Beltrami CA, Ribatti D. Piecemeal degranulation as a general secretory mechanism? *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;274(1):778-84. <http://doi.org/b529h6>.
- Dvorak AM. Ultrastructural studies of human basophils and mast cells. *J Histochem Cytochem*. 2005;53(9):1043-70. <http://doi.org/d7n593>.
- Dvorak AM, Kissell S. Granule changes of human skin mast cells characteristic of piecemeal degranulation and associated with recovery during wound healing in situ. *J Leukoc Biol*. 1991;49(2):197-210. <http://doi.org/cpg4>.
- Dvorak AM, MacGlashan DW Jr, Morgan ES, Lichtenstein LM. Vesicular transport of histamine in stimulated human basophils. *Blood*. 1996;88(11):4090-101.
- Dvorak A. Ultrastructural features of human basophil and mast cell secretory function. *Mast Cells and Basophils*. 2000;63-88. <http://doi.org/d8d44w>.
- Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(3 Pt 1):328-38. <http://doi.org/fqh57b>.

28. MacGlashan D Jr. Expression of CD203c and CD63 in human basophils: relationship to differential regulation of piecemeal and anaphylactic degranulation processes. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(9):1365-77. <http://doi.org/bt7734>.
29. Tschoepe D, Spangenberg P, Esser J, Schwippert B, Kehrel B, Roesen P, et al. Flow-cytometric detection of surface membrane alterations and concomitant changes in the cytoskeletal actin status of activated platelets. *Cytometry*. 1990;11(5):652-6. <http://doi.org/dn2tjx>.
30. Bühring HJ, Simmons PJ, Pudney M, Müller R, Jarrossay D, van Agthoven A, et al. The monoclonal antibody 97A6 defines a novel surface antigen expressed on human basophils and their multipotent and unipotent progenitors. *Blood*. 1999;94(7):2343-56.
31. Bühring HJ, Seiffert M, Giesert C, Marxer A, Kanz L, Valent P, et al. The basophil activation marker defined by antibody 97A6 is identical to the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3. *Blood*. 2001;97(10):3303-5. <http://doi.org/c9d7hd>.
32. Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Kajiura K, Yamaguchi H, et al. CD203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):483-9.e3. <http://doi.org/dz992h>.
33. Ebo DG, Dombrecht EJ, Bridts CH, Aerts NE, de Clerck LS, Stevens WJ. Combined analysis of intracellular signalling and immunophenotype of human peripheral blood basophils by flow cytometry: a proof of concept. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(11):1668-75. <http://doi.org/dcw398>.
34. Hennersdorf F, Florian S, Jakob A, Baumgärtner K, Sonneck K, Nordheim A, et al. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation. *Cell Res*. 2005;15(5):325-35. <http://doi.org/ffbt52>.
35. Hausmann OV, Gentinetta T, Fux M, Ducrest S, Pichler WJ, Dahinden CA. Robust expression of CCR3 as a single basophil selection marker in flow cytometry. *Allergy*. 2011;66(1):85-91. <http://doi.org/bdgkt9>.
36. Nucera E, Pecora V, Buonomo A, Rizzi A, Aruanno A, Pascolini L, et al. Utility of Basophil Activation Test for monitoring the acquisition of clinical tolerance after oral desensitization to cow's milk: Pilot study. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(3):272-6. <http://doi.org/cpg5>.
37. Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Tokunaga T, Ninomiya T, Ito Y, et al. Peripheral basophil reactivity, CD203c expression by Cryj1 stimulation, is useful for diagnosing seasonal allergic rhinitis by Japanese cedar pollen. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(3):300-8. <http://doi.org/cpg6>.
38. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36. <http://doi.org/f4jmvn>.
39. Gentinetta T, Pecaric-Petkovic T, Wan D, Falcone FH, Dahinden CA, Pichler WJ, et al. Individual IL-3 priming is crucial for consistent in vitro activation of donor basophils in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1227-34.e5. <http://doi.org/bmq33h>.
40. Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, Gaouar H, Autegarden JE, Leynadier F, et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):921-8. <http://doi.org/dh7css>.
41. Ocmant A, Peignois Y, Mulier S, Hanssens L, Michils A, Schandené L. Flow cytometry for basophil activation markers: the measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy. *J Immunol Methods*. 2007;320(1-2):40-8. <http://doi.org/fsg79n>.
42. Leysen J, De Witte L, Sabato V, Faber M, Hagendorens M, Bridts C, et al. IgE-mediated allergy to pholcodine and cross-reactivity to neuromuscular blocking agents: Lessons from flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2013;84(2):65-70. <http://doi.org/f4prdg>.
43. Pâris-Köhler A, Demoly P, Persi L, Lebel B, Bousquet J, Arnoux B. In vitro diagnosis of cypress pollen allergy by using cytofluorimetric analysis of basophils (Basotest). *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2):339-45. <http://doi.org/fd8pmn>.
44. Hemery ML, Arnoux B, Dhivert-Donnadieu H, Rongier M, Barbotte E, Verdier R, et al. Confirmation of the diagnosis of natural rubber latex allergy by the Basotest method. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136(1):53-7. <http://doi.org/ds57f3>.
45. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevens WJ. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008;74(4):201-10. <http://doi.org/dk2hbk>.
46. Eberlein B, Hann R, Eyerich S, Pennino D, Ring J, Schmidt-Weber CB, et al. Optimizing of the basophil activation test: Comparison of different basophil identification markers. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014. <http://doi.org/cpg8>.
47. Michova A, Abugalia M, Ivanova T, Nikolov G, Taskov H, Petrunov B. Comparison of two-flow cytometry methods for basophil degranulation in patients sensitized to grass pollen. *Allergy*. 2006;61(9):1078-83. <http://doi.org/d663gk>.
48. Monneret G, Benoit Y, Debard AL, Gutowski MC, Topenot I, Bienvenu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol*. 2002;102(2):192-9. <http://doi.org/fwr67b>.
49. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med*. 2016;36(1):28-35. <http://doi.org/f79p8s>.
50. Sanz M, Gamboa P, De Weck A. In vitro tests: basophil activation tests. In: Pichler WJ, editor. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 391-402.
51. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. II. Technical issues. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(3):143-55.
52. Kleine-Budde I, de Heer PG, van der Zee JS, Aalberse RC. The stripped basophil histamine release bioassay as a tool for the detection of allergen-specific IgE in serum. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;126(4):277-85. <http://doi.org/b2cj5t>.
53. Sousa N, Martínez-Aranguren R, Fernández-Benítez M, Ribeiro F, Sanz ML. Comparison of basophil activation test results in blood preserved in acid citrate dextrose and EDTA. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(6):535-6.
54. Mukai K, Gaudenzio N, Gupta S, Vivanco N, Bendall SC, Maecker HT, et al. Assessing basophil activation by using flow cytometry and mass cytometry in blood stored 24 hours before analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):889-99.e11. <http://doi.org/f9zbpb>.
55. Cozon G, Ferrándiz J, Peyramond D, Brunet J. Detection of activated basophils using flow cytometry for diagnosis in atopic patients. *Allergo Immunopathol*. 1999;27(4):182-7.
56. Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):179-86. <http://doi.org/f2x27s>.
57. Valent P, Hauswirth AW, Natter S, Sperr WR, Bühring HJ, Valenta R. Assays for measuring in vitro basophil activation induced by recombinant allergens. *Methods*. 2004;32(3):265-70. <http://doi.org/cbktzn>.
58. Rentzos G, Lundberg V, Lundqvist C, Rodrigues R, van Odijk J, Lundell AC, et al. Use of a basophil activation test as a complementary diagnostic tool in the diagnosis of severe peanut allergy in adults. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:22. <http://doi.org/gbn5tz>.
59. Sanz ML, Sánchez G, Gamboa PM, Vila L, Uasuf C, Chazot M, et al. Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow

- cytometry in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Lolium perenne*. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(7):1007-13. <http://doi.org/b8k2nq>.
60. Trabado AR, Pereira LMF, Romero-Chala S, García-Trujillo JA, Hijón CC. Evaluation of Latex Subclinical Sensitization by Way of the Basophil Activation Test and Specific IgE to Latex Recombinant Allergens. *Allergol Int*. 2013;62(3):385-7. <http://doi.org/cphb>.
 61. Sanz ML, García-Avilés M, Gamboa PM, Maselli JP, Diéguez I, De Weck A. The use of a flowcytometric basophil activation test (FAST) for the in vitro diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1 Suppl 1):S284. <http://doi.org/b9d3nx>.
 62. Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, Weighofer I, Heinemann A, Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy*. 2004;59(10):1110-7. <http://doi.org/dg3mf4>.
 63. Patil SU, Shreffler WG. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(1):59-66. <http://doi.org/df84mc>.
 64. Larsen LF, Juel-Berg N, Hansen KS, Mills EN, van Ree R, Poulsen LK, et al. A comparative study on basophil activation test, histamine release assay, and passive sensitization histamine release assay in the diagnosis of peanut allergy. *Allergy*. 2018;73(1):137-44. <http://doi.org/cphg>.
 65. Falcone FH, Alcocer MJ, Okamoto-Uchida Y, Nakamura R. Use of humanized rat basophilic leukemia reporter cell lines as a diagnostic tool for detection of allergen-specific IgE in allergic patients: time for a reappraisal? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):67. <http://doi.org/cphh>.
 66. Abuaf N, Rostane H, Barbara J, Toly-Ndour C, Gaouar H, Mathe-lie-Fusade P, et al. Comparison of CD63 Upregulation Induced by NSAIDs on Basophils and Monocytes in Patients with NSAID Hyper-sensitivity. *J Allergy*. 2012;2012:580873. <http://doi.org/b5c4vn>.
 67. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Dona I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy*. 2011;66(2):247-54. <http://doi.org/d4cpnw>.
 68. Baybek S, Ikinciogullari A, Dursun AB, Guloglu D, Arikan M, Elhan AH, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):261-70. <http://doi.org/cg73hv>.
 69. De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Sturm G, Bilo MB, et al. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):91-109.
 70. Eberlein B, León-Suárez I, Darsow U, Rüff F, Behrendt H, Ring J. A new basophil activation test using CD63 and CCR3 in allergy to antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):411-8. <http://doi.org/c54wtb>.
 71. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1217-24. <http://doi.org/d6h4vb>.
 72. Kim MS, Cho YJ. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(3):137-42. <http://doi.org/gcbrv9>.
 73. Korosec P, Mavsar N, Bajrovic N, Silar M, Mrhar A, Kosnik M. Basophil responsiveness and clinical picture of acetylsalicylic acid intolerance. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):257-62. <http://doi.org/bw3hvg>.
 74. Pinnobphun P, Buranapraditkun S, Kampitak T, Hirankarn N, Klaewsongkram J. The diagnostic value of basophil activation test in pa-tients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(5):387-93. <http://doi.org/ctd2sg>.
 75. Rodríguez-Trabado A, Cámara-Hijón C, Ramos-Cantariño A, Por-cel-Carreño SL, Jiménez-Timón S, Pereira-Navarro G, et al. Basophil activation test for the in vitro diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):241-9. <http://doi.org/b99chj>.
 76. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, Goldman M, Casimir G, Mascart F, et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1234-45. <http://doi.org/bd3jjx>.
 77. Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):155-61. <http://doi.org/f2gmjq>.
 78. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Baso-phil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(11):1730-7. <http://doi.org/fqhmq3>.
 79. Peternelj A, Silar M, Bajrovic N, Adamic K, Music E, Kosnik M, et al. Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization. *Wien klin Wochenschr*. 2009;121(9-10):344-8. <http://doi.org/c7nkdc>.
 80. Khan FM, Ueno-Yamanouchi A, Serushago B, Bowen T, Lyon AW, Lu C, et al. Basophil activation test compared to skin prick test and fluorescence enzyme immunoassay for aeroallergen-specific Immunoglo-bulin-E. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012;8(1):1. <http://doi.org/fxngxf>.
 81. Özdemir SK, Güloglu D, Sin BA, Elhan AH, Ikinciogullari A, Misirligil Z. Reliability of basophil activation test using CD203c expression in diagnosis of pollen allergy. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(6):e225-31. <http://doi.org/fwhj4q>.
 82. Wolanczyk-Medrała A, Gogolewski G, Liebhart J, Gomulka K, Litwa M, Panaszek B, et al. A new variant of the basophil activation test for allergen-induced basophil CD63 upregulation. The effect of cetirizine. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(6):465-73.
 83. Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Sladowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sen-sitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy*. 2004;59(10):1102-9. <http://doi.org/dcj3k3q>.
 84. Frezzolini A, Cadoni S, De Pita O. Usefulness of the CD63 basophil activation test in detecting Anisakis hypersensitivity in patients with chronic urticaria: diagnosis and follow-up. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(7):765-70. <http://doi.org/dp9s2j>.
 85. Santos AF, Douiri A, Bécares N, Wu SY, Stephens A, Radulovic S, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):645-52. <http://doi.org/f2tqs6>.
 86. Uyttebroek AP, Sabato V, Faber MA, Cop N, Bridts CH, Lapeere H, et al. Basophil activation tests: time for a reconsideration. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(10):1325-35. <http://doi.org/f7fwj7>.
 87. Chirumbolo S, Vella A, Ortolani R, De Gironcoli M, Solero P, Tridente G, et al. Differential response of human basophil activation markers: a multi-parameter flow cytometry approach. *Clin Mol Allergy*. 2008;6:12. <http://doi.org/dwdp6f>.
 88. Eberlein-König B, Varga R, Mempel M, Darsow U, Behrendt H, Ring J. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expres-sion in patients with insect venom allergy. *Allergy*. 2006;61(9):1084-5. <http://doi.org/d8qxcj>.

Fig. 1

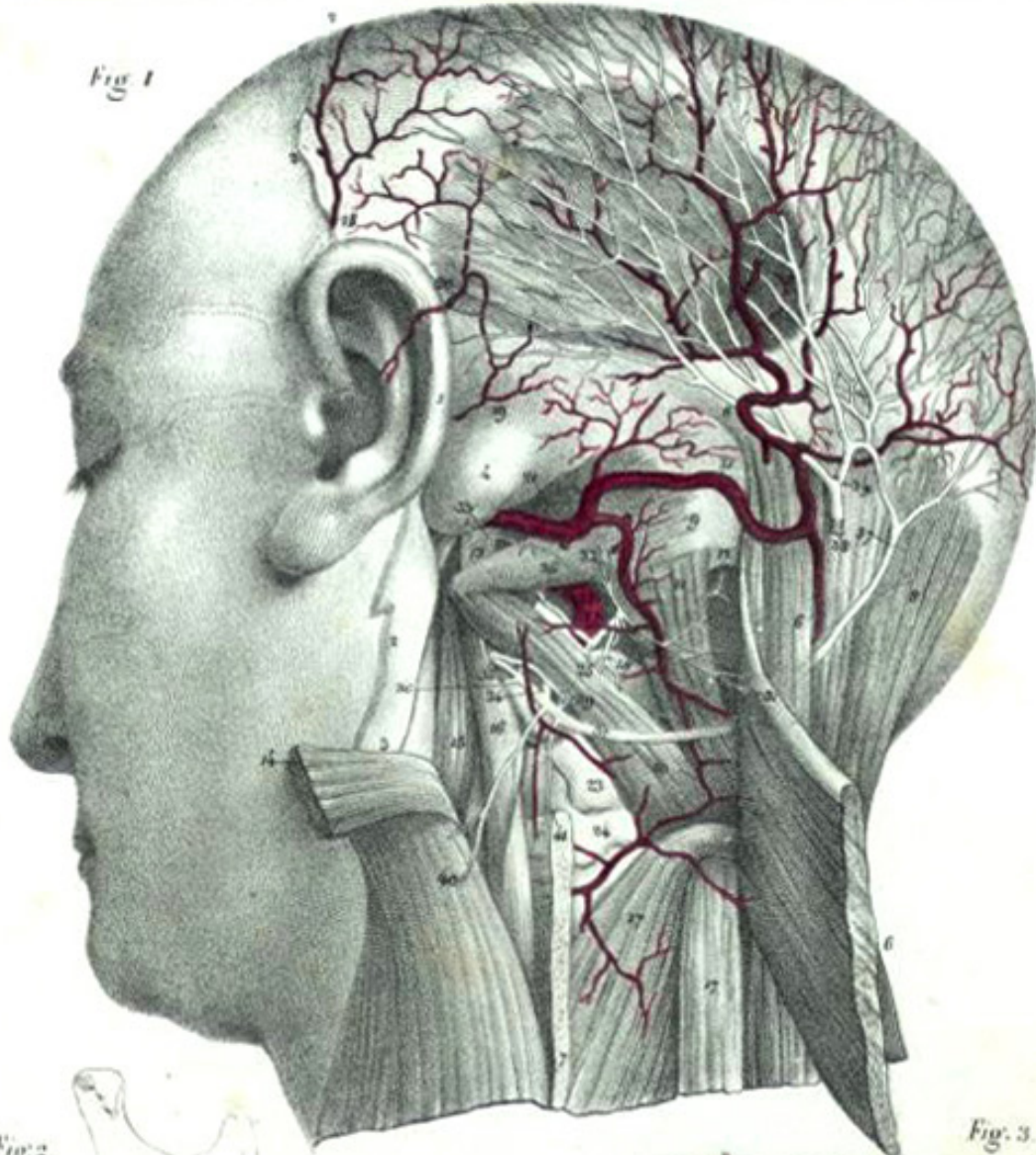


Fig. 2

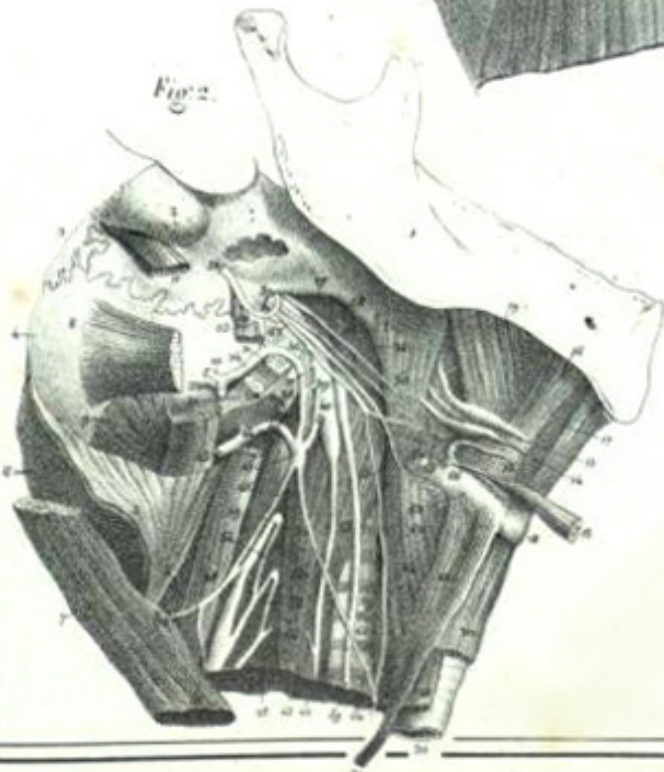


Fig. 3



ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60060>

Prevención en diabetes *mellitus* y riesgo cardiovascular: enfoque médico y nutricional

Prevention of diabetes mellitus and cardiovascular risk: medical and nutritional approach

Recibido: 13/09/2016. Aceptado: 15/03/2017.

Análida Elizabeth Pinilla-Roa¹ • María del Pilar Barrera-Perdomo²¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Bogotá D.C. - Colombia.² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Nutrición Humana - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Análida Elizabeth Pinilla-Roa. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, oficina 510. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15011. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: aepinillar@unal.edu.co.

| Resumen |

Introducción. La epidemia de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) incrementa la enfermedad cardiovascular y la morbimortalidad; por tanto, es importante prevenir, tratar integralmente y valorar complicaciones y comorbilidades asociadas.

Objetivo. Presentar una revisión sobre prevención de DM2 y riesgo cardiovascular con enfoque médico y nutricional.

Materiales y métodos. Se hizo una revisión en las bases de datos Embase, PubMed, Bireme (LILACS, SciELO) y Cochrane Library con términos específicos. La búsqueda se hizo en inglés y español sobre publicaciones entre 2001 y 2016.

Resultados. Se encontraron 811 publicaciones y, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 71 documentos clasificados así: 24 artículos de investigación, 14 artículos de revisión, 18 guías clínicas, 8 consensos y 7 de otras categorías (informes, capítulos de libro, normatividad y un libro).

Conclusión. La educación es una herramienta fundamental para prevenir y tratar factores de riesgo. Se debe incentivar el trabajo en equipo con el paciente y la familia para reducir el desarrollo de comorbilidades asociadas a DM2.

Palabras clave: Diabetes *mellitus*; Educación; Evaluación nutricional; Prevención primaria; Prevención secundaria; Enfermedades cardiovasculares (DeCS).

| Abstract |

Introduction: The epidemic of diabetes mellitus type 2 (DM2) increases the risk of cardiovascular disease, morbidity and mortality. Therefore, prevention, comprehensive treatment and assessment of associated complications and comorbidities are highly relevant.

Objective: To present a review on DM2 and cardiovascular risk prevention based on a medical and nutritional approach.

Materials and methods: A review was made in the Embase, PubMed, Bireme (LILACS, SciELO) and Cochrane Library databases using specific terms. The search was made in English and Spanish, looking for publications from 2001 to 2016.

Results: 811 publications were found and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 71 documents were selected: 24 research articles, 14 review articles, 18 clinical guidelines, 8 consensus and 7 other categories (reports, book chapters, normativity and a book).

Conclusion: Education is a fundamental tool to prevent and treat risk factors. Team work with patients and families should be encouraged to reduce the development of comorbidities associated with DM2.

Keywords: Diabetes *Mellitus*; Education; Nutrition Assessment; Primary prevention; Secondary prevention; Cardiovascular Diseases (MeSH).

Pinilla-Roa AE, Barrera-Perdomo MP. Prevención en diabetes *mellitus* y riesgo cardiovascular: enfoque médico y nutricional. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):459-68. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60060>.

Pinilla-Roa AE, Barrera-Perdomo MP. [Prevention in diabetes *mellitus* and cardiovascular risk: medical and nutritional approach]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):459-68. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60060>.

Introducción

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) se ha incrementado en los últimos años; este es un trastorno que se asocia con enfermedad cardiovascular (ECV), retinopatía, neuropatía y nefropatía. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), dicha patología ocasionará más del 50% de la mortalidad de todo el mundo en los próximos años (1).

El control de la glucemia es un aspecto fundamental en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 (DM2); sin embargo, en un programa para reducir el riesgo cardiovascular también se debe incluir modificación en el estilo de vida, cesación del hábito de fumar y control de la presión arterial (PA) y del perfil lipídico (2). Es crucial detener el inicio de la DM2 mediante prevención primaria desde la gestación, la infancia y, en particular, en las personas con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables (3,4).

Los FRCV predisponen el desarrollo de prediabetes y diabetes, por esto, es necesario generar políticas de salud pública en materia de prevención. La epidemia de DM2 es alarmante en Latinoamérica, donde se prevé un incremento del 148% entre los años 2000 y 2030; además, es preocupante que esta enfermedad ha ido surgiendo en personas cada vez más jóvenes y activas en el sector laboral, aspecto que tiene un impacto negativo en la producción socioeconómica de un país. Este grupo etario se asocia a mayor sedentarismo y al fenómeno de urbanización progresivo por razones diversas que incluyen problemas sociopolíticos como el desplazamiento en Colombia (5-7).

La OMS declaró el 2016 como un año especial para prevenir la DM2, en particular en países en vías de desarrollo y con bajos a medianos ingresos *per capita*. El plan consistió en insistir en pautas globales y políticas públicas que incluyan la educación para optimizar el estilo de

vida, fijar la meta de mantener el peso normal, realizar actividad física y ejercicio periódico y consumir una dieta balanceada; además tuvo el propósito de reducir el riesgo de desarrollar preobesidad, obesidad, síndrome metabólico y DM2. De esta campaña es importante destacar la meta de: "reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles en una tercera parte para 2030" (8,9).

Frente a la magnitud del problema mundial de la DM2, en la actualidad ya se está planteando el costo-efectividad de implementar las guías clínicas en cada país. En específico, una investigación en Canadá encontró que solo el 13% de 5 123 pacientes cumplía con las metas para glucemia, lípidos y PA (10).

El objetivo de esta revisión buscó responder a la pregunta: ¿Cuáles son los principales aspectos que se deben tener en cuenta para efectuar prevención primaria y secundaria en DM2 y riesgo cardiovascular desde el punto de vista médico y nutricional?

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Embase, PubMed, Bireme (LILACS, SciELO) y Cochrane Library con los términos de búsqueda "Conducta Alimentaria", "Diabetes Mellitus", "Educación", "Enfermedad Cardiovascular", "Evaluación Nutricional", "Factores de Riesgo", "Insulina", "Insulinas", "Prevención Primaria" y "Prevención Secundaria". La búsqueda se limitó a artículos en inglés y en español publicados entre 2001 y 2016.

Como se muestra en la Figura 1, los criterios de búsqueda fueron artículos de investigación, artículos de revisión, guías clínicas, consensos y otros documentos científicos como informes, capítulos de libro, libros y normatividad revisada por pares.

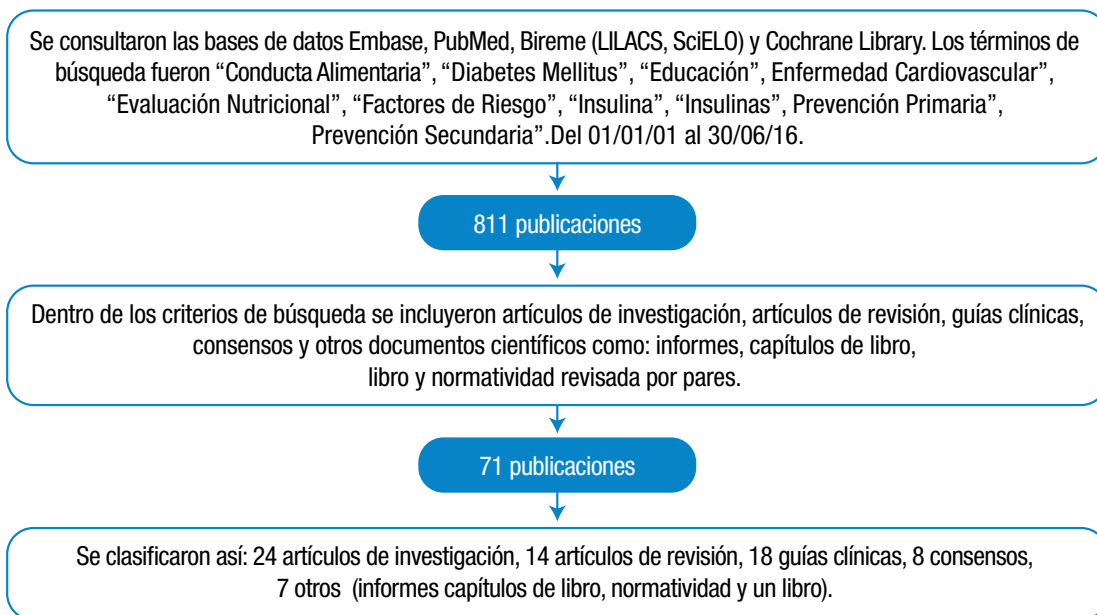


Figura 1. Flujograma para la selección de artículos.

Fuente: Elaboración propia.

Resultados

De los 811 documentos encontrados, se seleccionaron 71 que se clasificaron así: 24 artículos de investigación, 14 artículos de revisión, 18 guías clínicas, 8 consensos y 7 de otras categorías (informes, capítulos de libro, normatividad y un libro) (Figura 1).

Discusión

Enfoque nuevo de prevención primaria

En los últimos años se han desarrollado escalas para la predicción de DM2 en adultos. El FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score), que fue

desarrollado y validado originalmente en Finlandia, consiste en ocho preguntas sobre edad, índice de masa corporal (IMC), PA, actividad física diaria y semanal, ingesta de frutas y verduras, prescripción de medicamentos para hipertensión arterial (HTA), antecedente de glucemia alterada y antecedente familiar de DM2, las cuales permiten categorizar en bajo, mediano y alto riesgo a los pacientes (11).

Es necesaria una tamización poblacional costo-efectiva para determinar el riesgo individual de desarrollar DM2 con el FINDRISC aplicado por un profesional. Si el puntaje es ≥ 12 , se debe pedir una glucemia basal y se procede a categorizar el paciente con DM2 o prediabetes e iniciar programa educativo; si el paciente está en prediabetes (100-125 mg/dL), se debe solicitar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (con carga de 75g) o A1c (12). Es fundamental realizar la pesquisa de los factores de riesgo para DM2 en todo paciente con síndrome metabólico y resistencia a la insulina (acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico, fibromas laxos) (13).

Enfoque de prevención secundaria desde el punto de vista médico

Desde el punto de vista del tratamiento integral del paciente con DM2, es importante que a partir de la primera consulta el clínico valore la presencia de lesión de órganos blanco (LOB) —retina, corazón, riñón, pie—, es decir, se debe evaluar la presencia de lesiones microangiopáticas —retina, riñón, nervio periférico— y macroangiopáticas —enfermedad cerebral, coronaria, vascular periférica— (13,14).

Asimismo, es necesario tener una mirada sistémica del paciente, lo cual significa individualizar de acuerdo a LOB, pronóstico y edad, sin olvidar el contexto socioeconómico, cultural, escolar, entre otros. Lo anterior permite que el clínico genere soluciones oportunas, particulares y pertinentes para cada paciente (15).

Se requiere articular la intervención de un equipo interdisciplinario que sea respaldado por la acción definida de las entidades promotoras de salud y las instituciones prestadoras de servicio. También es importante intercomunicar a los especialistas con los médicos de atención primaria, tal como se hace en países desarrollados. En este sentido, es vital la educación del paciente y de su familia sobre hábitos de vida saludable; automonitoreo de la glucometría, del peso corporal y de la PA; entre otros (16).

Precisión de metas sistémicas

Glucometría, glucemia y hemoglobina glicosilada (A1c):

De acuerdo a la historia clínica de cada paciente, se deben precisar las metas de glucemias y glucometría dado que la atención individualizada implica contextualizar cada paciente según su edad, condiciones clínicas asociadas, medidas antropométricas, LOB y perfil metabólico inicial; además, es necesario realizar un control periódico para lograr las metas según la evidencia y las guías de práctica clínica (14,17).

La evidencia actual demuestra que el control ambulatorio del paciente/familia con DM2, realizado por un grupo especializado, les permite conocer la enfermedad, apropiarse de conceptos básicos y empoderarse del autocontrol y de hábitos de vida saludable. La educación en temas como automonitoreo, técnica y manejo de insulinas, corrección de hiperglucemia o hipoglucemia comprometen al paciente en su autocuidado, mejorando así no solo los desenlaces clínicos asociados al control de metas, sino también impactando de forma positiva en su calidad de vida (13,18).

En la Tabla 1 se presentan los valores de glucometría según edad, LOB y comorbilidades, los cuales deben ser explicados al paciente y su familia. En el caso del control con insulina, la normatividad

vigente en Colombia autoriza el automonitoreo; también se indica el control de glucometrías, el cual el paciente debe llevar a cada consulta para ajustar el tratamiento farmacológico (Tabla 2). La educación permite el seguimiento del estado metabólico e individualizar las metas, además el automonitoreo es útil para el control glucémico y de la A1c.

Tabla 1. Metas de glucemia, glucometría y A1c.

Prueba	Paciente adulto joven saludable	Paciente adulto mayor saludable o con LOB	Paciente adulto mayor complejo con LOB/otras situaciones *	Paciente adulto mayor frágil †
Glucemia basal	70-110 mg/dL	90-130 mg/dL	90-150 mg/dL	
Glucemia posprandial	70-140 mg/dL	<180 mg/dL	80-180 mg/dL	
Glucometría basal	80-120 mg/dL	100-160 mg/dL	90-160 mg/dL	100-180 mg/dL
Glucometría preprandial	80-110 mg/dL	100-160 mg/dL	100-160 mg/dL	100-180 mg/dL
Glucometría posprandial	80-140 mg/dL	100-180	90-190 mg/dL	Hasta 210 mg/dL
A1c	6.5-6.9%	7.0-7.49%	7.5-7.99%	8.0-8.5

LOB: lesión de órgano blanco.

* En las lesiones de órgano blanco se incluye retinopatía, nefropatía avanzada, neuropatía, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica.

† Pobre capacidad de autocuidado, déficit de apoyo familiar, corta expectativa de vida, comorbilidades severas, complicaciones vasculares y demencia.

Fuente: Elaboración con base en (14,19-22).

Tabla 2. Automonitoreo de glucometrías.

[illegible]

Fuente: Elaboración propia.

El control estricto de las cifras de glucemia y A1c depende de la expectativa de vida del paciente, del riesgo de hipoglucemia y de la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares. En pacientes jóvenes con diagnóstico reciente de DM2, sin antecedente de hipoglucemia ni de complicaciones crónicas, se recomienda una A1c <6.5%; mientras que en pacientes con menor expectativa de vida, complicaciones microvasculares y macrovasculares avanzadas o con alto riesgo de hipoglucemia es adecuada una A1c=7.5-8% dado que el control estricto en estos pacientes no ha demostrado beneficio en la regresión de las complicaciones ya instauradas, pero sí en el riesgo de hipoglucemia (14). Por tanto, la glucometría basal o en ayunas y las posprandiales se definen según edad y perfil de cada paciente.

En presencia de enfermedad renal avanzada o nefropatía diabética (ND) con tasa de filtración glomerular (TFG) <30 mL/min/1.73m², existe disminución del requerimiento de insulina por menor aclaramiento de esta y, en consecuencia, mayor riesgo de hipoglucemia; por tanto, no se recomienda un control tan estricto de la glucemia para reducir mortalidad. En estas circunstancias, se debe considerar el ajuste según la TFG de ciertos antidiabéticos orales que tengan excreción renal, por ejemplo inhibidores de dipeptidil dipeptidasa 4 (IDPP-4) como sitagliptina, vildagliptina o saxagliptina, excepto linagliptina (23).

Perfil de lípidos:

Luego del debate con las guías Adult Treatment Panel III (ATP III y ATP IV), en la actualidad se recomienda valorar el perfil de lípidos al iniciar la atención al paciente; en caso de normalidad se debe repetir cada cinco años, pero si hay alteración, se debe proceder con tratamiento no farmacológico y farmacológico, con los cuales se pretende alcanzar triglicéridos (TG) <150 mg/dL y colesterol HDL (c-HDL) >40 mg/dL para hombres y >50 mg/dL para mujeres (24).

El Consenso de ATP IV propone para pacientes con DM2, sin enfermedad cardiovascular clínica y con colesterol LDL (c-LDL) entre 70 mg/dL y 190 mg/dL, iniciar terapia de moderada intensidad con atorvastatina 10-20mg o rosuvastatina 5-10mg, pero si el riesgo cardiovascular es >7.5%, iniciar terapia de alta intensidad con atorvastatina 40-80mg o rosuvastatina 20-40mg; se espera reducción del c-LDL basal 30-49 y del 50%, respectivamente (25).

En contraste, el nuevo Consenso de la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology realizado en 2017 propone una nueva categorización de riesgo, metas de colesterol-no HDL (c-no-HDL) 30 mg/dL arriba del c-LDL, excepto en riesgo extremo y de c-LDL <55 mg/dL, 70 mg/dL y 100mg/dL en personas con DM, según categorías de riesgo —extremo, muy alto y alto riesgo—, respectivamente (Tabla 3) (26).

Tabla 3. Categorías de riesgo de enfermedad cardiovascular y metas de tratamiento del c-LDL y c-no-HDL.

Categoría riesgo	Factores de riesgo	Meta de tratamiento	
		LDL (mg/dL)	Colesterol No-HDL
Extremo	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de ECVA, incluyendo angina inestable sumada a: <ul style="list-style-type: none"> o DM, ERC estadio 3 o 4, o hipercolesterolemia familiar heterocigota • Historia familiar temprana de ECV 	<55	<80
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • SCA reciente, EVP o de carótida • Riesgo CV >20% • DM, ERC estadio 3 o 4, 1 o más FR • Hipercolesterolemia familiar heterocigota 	<70	<100
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • 2 o más FR y riesgo CV del 10-20% • DM o ERC estadio 3 o 4 sin otro FR 	<100	<130
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • 2 o más FR y riesgo CV <10% 	<100	<130
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • 0 factores de riesgo 	<130	<160

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; SCA: Síndrome coronario agudo reciente; EVP: enfermedad vascular periférica; CV: cardiovascular; FR: Factores de riesgo. Fuente: Elaboración con base en (26).

Para racionalizar el recurso se sugiere valorar periódicamente las variables metabólicas de la Tabla 4. La fórmula de Friedewald ha sido

empleada para calcular el c-LDL si TG <400 mg/dL; al respecto se han reportado limitaciones de esta fórmula según el rango de TG (27-29).

Tabla 4. Exámenes de laboratorio.

Variable	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Glucemia en ayunas	X	X	X	X	X
A1c *	X	X	X	X	X
Colesterol total	X	X	X	X	X
TG	X	X	X	X	X
c-HDL	X	X	X	X	X

Continúa en la siguiente página.

Variable	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
c-LDL †	X	X	X	X	X
Cociente albuminuria/creatinuria	X	X	X	X	X
Creatinina sérica. TFG ‡	X	X	X	X	X

* A1c: control trimestral hasta llegar a metas individualizadas y semestral si está en metas.

† c- LDL: según fórmula de Friedewald si el valor de triglicéridos es <400 mg/dL o medición directa en caso de tener un valor más alto.

‡ Se calcula la TFG CK-EPI.

Fuente: Elaboración con base en (12,14,21,30,31).

En 2013, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) elaboraron una guía para tratar el colesterol sanguíneo y reducir el riesgo cardiovascular, la cual estableció nuevas ecuaciones para determinar el riesgo cardiovascular a 10 años y recomendó dieta saludable, ejercicio regular y evitar el tabaquismo como parte del estilo de vida. En adultos con DM2 y sin ECV ni diabetes, pero con un riesgo a 10 años >7.5%, se recomendó un valor de c-LDL <70 mg/dL (25).

Presión arterial:

Es fundamental que en cada consulta se le tome la PA a los pacientes con DM2 con la técnica adecuada (32); los valores meta dependen del compromiso renal según presencia o ausencia de microproteinuria o macroproteinuria. En la actualidad, se sugiere 130/80 mmHg en caso de presentar cualquier grado de albuminuria, retinopatía o ECV; en caso de coeficiente albuminuria/creatinuria en muestra aislada de orina con valor normal <30 mg/g, se acepta 140/90 mmHg (30,33).

El automonitoreo de la PA contribuye al logro de meta en cada paciente. En DM2 con microalbuminuria, la terapia de primera línea son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) —por ejemplo enalapril desde 5-40 mg/día— o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) —por ejemplo losartán 25-100 mg/día o candesartán 8-32 mg/día— debido a que retardan la progresión a macroalbuminuria (14,34). Los IECA y los ARAII no se recomiendan en prevención primaria de ND si el paciente tiene PA y coeficiente albuminuria/creatinuria normales, pero sí se recomiendan si tiene PA normal y microalbuminuria -A2- (30-300 mg/g) (30).

Se aconseja titular la terapia antihipertensiva con dos o más fármacos para alcanzar la meta de PA (23). En adulto mayor se recomienda no bajar la presión sistólica de 130 mmHg ni la diastólica de 80 mmHg. Es importante resaltar el efecto J, dado que la PA diastólica <70 mmHg se asocia con mayor mortalidad (14).

Control y seguimiento

En los programas de historias clínicas es pertinente organizar un formato particular que facilite el monitoreo y la evaluación de variables del examen físico, la valoración de las metas planteadas y la selección de un sistema de laboratorio que permita al clínico visualizar las curvas de evolución y tendencia, por ejemplo A1c a través del tiempo, para así fortalecer la autonomía del paciente y conocer si el control ha sido efectivo (14,31).

Además de valorar los cambios de las variables antropométricas y de laboratorio en cada control, es necesario reforzar pautas básicas de educación y cambios en el estilo de vida, lo ideal es organizar un trabajo interdisciplinario centrado en la atención al paciente (21).

Enfoque de prevención desde el componente alimentario y nutricional

La modificación en los hábitos de vida, en su mayoría lo referido a la alimentación con la adopción de patrones cardiosaludables, se constituye en un aspecto fundamental en la prevención secundaria y el tratamiento de la DM y la ECV (35).

Factores de riesgo

Los hábitos de alimentación inadecuados y el exceso de peso tienen un impacto negativo sobre la salud de los individuos. Un estudio australiano sobre diabetes, calidad de vida y obesidad encontró que esta última se asocia con baja calidad de vida relacionada con la salud (problemas en la salud física y mental) y que esta situación podría relacionarse con desarrollo de DM y riesgo cardiovascular (36).

De otra parte, el consumo de alimentos con alto contenido de grasa y el hábito de comer de manera rápida y frecuente se relacionan con el síndrome metabólico (SM), que es una de las principales causas de ECV; por el contrario, el consumo alto de frutas es un factor protector (37).

El Estudio INTERHEART para Latinoamérica encontró que los principales factores de riesgo para infarto agudo de miocardio (IAM) fueron: estrés psicosocial, hábito de fumar, DM2, obesidad abdominal y perfil lipídico anormal. El consumo diario de frutas y verduras y el ejercicio físico disminuyeron el riesgo (38). Los indicadores de salud en Colombia de 2010 mostraron una alta prevalencia de preobesidad y obesidad (51.2%) —en especial de obesidad abdominal— y unos hábitos alimentarios inadecuados en adultos —bajo consumo de frutas y verduras, preferencia por comidas rápidas, ingesta alta de gaseosas y golosinas y uso excesivo del salero— (39).

El estudio de Pinilla *et al.* (40), realizado en pacientes con DM2, reportó que 19.5% consumía alimentos fritos, 29% tenía un bajo consumo de alimentos fuente de proteínas (carne, pescado, pollo), 38.1% incluía más de dos fuentes de carbohidratos en las comidas principales, 38.8% adicionaba azúcares a las preparaciones, 90.2% tenían bajo consumo diario de frutas y 77.9% de verduras.

Barrera *et al.* (41) hallaron los siguientes factores de riesgo en adultos hospitalizados con DM: 39.4% no recibió consejería por un nutricionista; 58.9% presentaba exceso de peso (preobesidad, obesidad); 42.3% prefería alimentos fritos; una proporción importante refería ingesta baja de proteína de origen animal como carne de res, pollo o pescado (12.7%), lácteos (31.8%), frutas (64.7%) y verduras (57.9%); 43.4% tenía consumo alto de almidones, y 35.3% utilizaba azúcar, panela o miel. Este último hallazgo se ha visto reflejado en todo el mundo con aumento de obesidad, DM2, ECV y gastos en salud, por un lado, y disminución de la calidad de vida, por el otro (42).

Evaluación nutricional, ¿qué medir?

Todo individuo amerita una evaluación nutricional completa que incluya examen físico, antropometría, anamnesis alimentaria y laboratorios. Los parámetros antropométricos a considerar son: peso, talla, IMC, perímetro de la cintura (PC), circunferencia del brazo y pliegues cutáneos. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes establece los criterios para el diagnóstico del SM y los puntos de corte de la cintura (43). Para Colombia se adoptan los valores de referencia para surasiáticos, 80cm en mujeres y 90cm en hombres, a partir de los cuales se diagnostica obesidad abdominal (44). La OMS indica medir el PC en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca (45-47).

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) ajustó en 2010 los puntos de corte del PC a 94cm para hombres y 88cm para mujeres (48). Aschner *et al.* (49), en 2011, recomendaron cifras ≥ 94 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres para el diagnóstico de obesidad abdominal en población latinoamericana.

El médico tratante es quien, en primera instancia, tiene contacto con el paciente y debe registrar datos como peso, talla, IMC y PC, por lo que se debe enfatizar en solicitar interconsulta al nutricionista para realizar una evaluación nutricional completa que sirva de base para elaborar el plan de alimentación individualizado.

Recomendaciones nutricionales para prevención y tratamiento de la diabetes mellitus

La Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad recomendaron en 2011 consumir alimentos saludables (frutas y verduras) y con baja densidad energética, restringir las comidas rápidas con alto contenido energético, disminuir el tamaño de las porciones y limitar el consumo de bebidas azucaradas (50).

Además, la ALAD recomienda la disminución de peso en personas obesas a través de la reducción en la ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) a menos del 7% y la de ácidos grasos trans a menos del 1% de las calorías totales; así, los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) deben representar entre 12% y 20% de las calorías. En pacientes con DM y sin nefropatía, el aporte de proteína debe ser mínimo de 1 g/kg/día. Los edulcorantes no calóricos (sucralosa, stevia, acesulfame K, aspartame) se pueden utilizar sin exceder las cantidades recomendadas y el consumo de sal debe ser <4 g/día (20).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) estableció en 2017 los lineamientos de la terapia médica individualizada, los cuales incluyen reducir la ingesta energética para lograr la disminución del peso corporal; evitar el consumo de bebidas azucaradas; privilegiar la ingesta de carbohidratos a partir de verduras, frutas, leguminosas, granos enteros y productos lácteos; adoptar un patrón de dieta mediterránea con alto aporte de AGMI; consumir pescados ricos en omega 3 (salmón, trucha, jurel, bonito), nueces y semillas, y reducir el sodio a menos de 2300 mg/d, aunque esta restricción puede ser mayor en DM e HTA (14).

El control glucémico es la meta principal de la terapia en DM y para lograrlo es necesario reducir los carbohidratos de la dieta. Las dietas bajas en carbohidratos y altas en proteína han demostrado beneficios en la pérdida de peso, la composición corporal, la tasa metabólica en reposo, la disminución de triglicéridos y el riesgo cardiometabólico; de igual manera, aumentan las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Este tipo de dietas son más efectivas que las bajas en grasa para disminuir los AGS en plasma y reducir la medicación en DM (51).

Jonasson *et al.* (52) encontraron que aquellos pacientes con DM sometidos a intervención durante 6 meses con una dieta baja en

carbohidratos (20%) redujeron el peso corporal de manera similar a aquellos con dieta baja en grasa y con aporte de 50-55% de energía en forma de carbohidratos. Sin embargo, el primer régimen redujo los factores proinflamatorios como interleuquinas 1 y 6, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa.

En un estudio realizado por Nanri *et al.* (53) en Japón, se halló que la dieta baja en carbohidratos ($<43.7\%$) con reducción del consumo de arroz blanco y con alto aporte de proteína y grasa disminuyó el riesgo de DM2 en mujeres. Además, el estudio EPIC-InterAct mostró que la adherencia al consumo de una dieta alta en frutas y verduras y baja en carnes rojas procesadas, bebidas endulzadas con azúcar y granos refinados puede disminuir el riesgo de DM y contribuir a su tratamiento (54).

En EE. UU, Saslow *et al.* (55) encontraron que, en pacientes obesos y preobesos con DM2 o con prediabetes sin tratamiento de insulina, la dieta muy baja en carbohidratos (<60 g/día, 14%), alta en grasa (58%) y sin restricción calórica (1700 Calorías) fue más efectiva en mejorar el control glucémico en comparación con una dieta basada en conteo de carbohidratos con aporte moderado de carbohidrato (41%), baja en grasa (35%) y con restricción calórica (1380 Calorías). Además, demostraron que el apoyo psicológico puede reducir el antojo compulsivo por los dulces y la comida, controlar la sensación de hambre y favorecer la adherencia al plan dietético (55).

En 2010, Thomas & Elliott (56) encontraron, mediante un metaanálisis, que la dieta con alimentos de bajo índice glucémico (leguminosas, lácteos y la mayoría de frutas y verduras) fue útil en mejorar el control glucémico en DM. Teniendo en cuenta la asociación entre la ingesta de azúcar y el consumo calórico que induce a obesidad y enfermedades crónicas, la OMS recomendó en 2015 disminuir el consumo de azúcares durante el transcurso de la vida a menos del 10% del total de energía (57).

Por otra lado, la dieta mediterránea (rica en verduras, frutas, nueces, aceite de oliva, pescados, cereales integrales, bajo aporte de carnes rojas y consumo moderado de vino tinto), la dieta vegetariana (rica en verduras, frutas, leguminosas, nueces, proteína de soya y, usualmente, sin proteína de origen animal) y la dieta macrobiótica, conocida como Ma-Pi 2 (rica en cereales integrales, verduras, leguminosas, semillas, sal marina, té verde descafeinado, productos fermentados y libre de azúcar), benefician el perfil metabólico en individuos con DM2. En especial, esta última dieta mejora la glucemia basal y el perfil lipídico y disminuye la A1c, el peso corporal y la PA; su impacto favorable se relaciona en gran medida con la regulación de la microbiota intestinal, que reduce la inflamación de bajo grado asociada a obesidad, DM y endotoxemia (58).

La guía sobre estilos de vida para reducir el riesgo cardiovascular (AHA 2013) recomendó, entre otros aspectos, el patrón dietético de la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) junto con un bajo aporte de sodio (1500 mg/día); además, propuso como ingesta máxima de grasa saturada el 5-6% de las calorías totales, lo cual fue avalado por el Eighth Joint National Committee en EE. UU. (JNC 8) (59,60).

La dieta DASH disminuye el riesgo cardiometabólico en hombres y mujeres por aumento del c-HDL y disminución de TG, PA, peso corporal y glucosa en ayunas (61).

En el 2009, en Colombia se publicó la Ley 1355 “por medio de la cual se definen la obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a esta como una prioridad de salud pública”; esta normativa estipula las estrategias para promover la alimentación balanceada y saludable y el ejercicio físico (62).

La Guía de Prevención Primaria en Riesgo Cardiovascular publicada en 2009 en Colombia adopta las recomendaciones nutricionales del ATP III y, en general, aconseja la reducción

de peso y el consumo de alimentos siguiendo el modelo de la dieta mediterránea (63). En diversos estudios se ha demostrado que la mayor adherencia a este régimen alimentario confiere una protección significativa para disminuir el riesgo de mortalidad por ECV (64).

También en Colombia, la guía de práctica clínica en dislipidemias recomienda consumir tres porciones de fruta y dos de verdura al día; restringir los jugos industrializados con alto aporte de azúcar; limitar la ingesta de edulcorantes como la fructosa; eliminar la grasa visible de las carnes; incrementar el consumo de alimentos ricos en AGMI (aceite de oliva, canola, aguacate, nueces y almendras), y aumentar el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3, principalmente salmón, atún y jurel (65). En esta misma línea, respecto a pacientes con dislipidemia o con riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, Lewis (66) recomienda menos del 7% de grasa saturada con respecto al total de calorías y menos de 200 mg/día de colesterol para efectuar prevención secundaria.

Dada la alta prevalencia de HTA en Latinoamérica, que se asocia en gran medida al consumo de sal, la Organización Panamericana de la Salud fijó la meta de reducir la ingesta a menos de 5 g/día para el 2020 (67). Al respecto, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, mediante la Guía de Práctica Clínica Hipertensión Arterial Primaria de 2013 propuso disminuir la ingesta de sal a menos de 4.8 g/día, en especial en personas con riesgo elevado de HTA, y reducir el peso corporal en obesos (68).

La guía colombiana de práctica clínica en DM2 de 2016 establece como objetivo principal del tratamiento llevar a cabo cambios en el estilo vida que incluyen alimentación y ejercicio para lograr un control metabólico permanente; también destaca la importancia de llevar una dieta fraccionada y balanceada y de tener en cuenta aspectos como la edad y la actividad física (21).

La coordinación entre la dieta y el tratamiento médico es muy importante, por lo que en la Tabla 5 se exponen los principales lineamientos en esta relación.

Tabla 5. Número de comidas según terapia farmacológica.

Dieta y tipo de terapia farmacológica	Número de comidas al día
Dieta sola o con antidiabéticos orales	Tres comidas principales y dos refrigerios (mañana y tarde)
Dieta e insulina análoga de larga duración (glargina/determir/degludec)	Tres comidas principales y dos refrigerios (mañana y tarde)
Dieta e insulina basal de acción intermedia NPH (con o sin insulina de acción rápida)	<ul style="list-style-type: none"> • Una dosis/día de insulina análoga: tres comidas principales y refrigerio nocturno • Una dosis por la mañana: tres comidas principales y refrigerio en la mañana. En algunos pacientes se requiere un refrigerio en la tarde • Dos dosis: tres comidas principales, refrigerio en la mañana y nocturno. En algunos pacientes se requiere un refrigerio en la tarde
Dieta y dosis múltiples de insulina o bomba de insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis múltiples con insulina análoga lenta o bomba: tres comidas principales • Dosis múltiples con insulina intermedia: tres comidas principales y refrigerio nocturno

Fuente: Elaboración con base en Pérez & Caixás (69).

El fraccionamiento de la dieta en cinco o más tiempos de comida al día en sujetos con DM2 insulino-requiere puede mejorar la glucemia, en especial la medición antes de dormir (70).

Modificación de conocimientos, actitudes y prácticas

La educación alimentaria y nutricional es una herramienta fundamental para prevenir y tratar los FRCV y las ECV; además, es una responsabilidad específica del nutricionista dietista. Las estrategias de motivación y conductuales que permiten la adherencia al tratamiento se presentan en la Figura 2 (69).

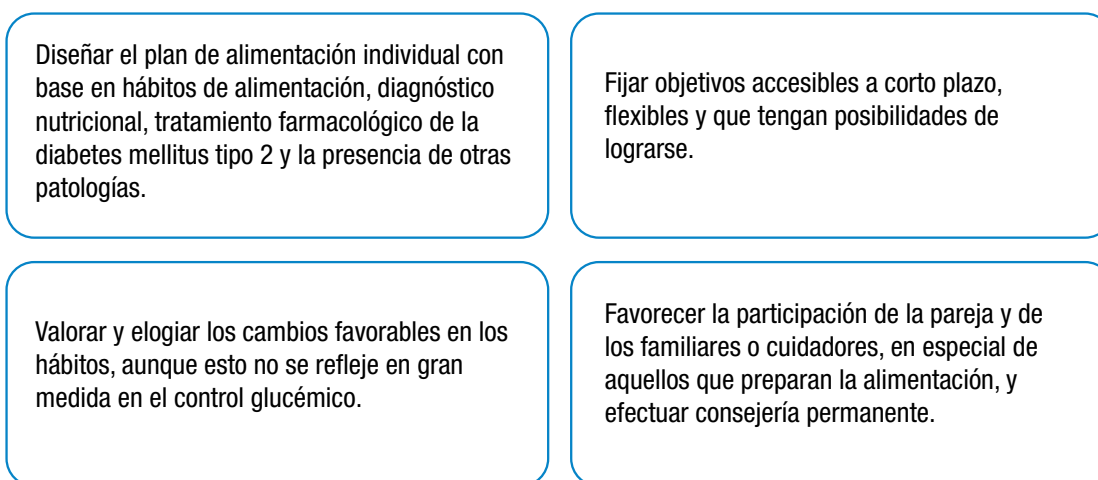


Figura 2. Estrategias para optimizar la adherencia al tratamiento nutricional.

Fuente: Elaboración propia.

Es esencial una comunicación empática que incorpore estrategias de *coaching* con dos elementos primordiales: conversación posibilitadora del cambio y desarrollo de habilidades de comunicación como la escucha y la retroalimentación (71). De otra parte, se requiere promover cambios comportamentales que, más que centrarse en lo negativo y en la restricción, fomenten pensamientos positivos

hacia los planes nutricionales y las ventajas que conlleva una buena adherencia. En síntesis, se trata de ser feliz con la adopción de hábitos saludables y generar lo que algunos denominan “cultura del cuidado”.

Como hábitos saludables se recomienda: comer despacio, en ambiente agradable y con disfrute del momento; reducir el tamaño de las porciones en los casos de obesidad (vajilla más pequeña); regular

los intervalos de tiempo entre comidas; entre otros. Por último, es importante enseñar a leer el rotulado nutricional para identificar los alimentos que se pueden adquirir, de acuerdo con las indicaciones del nutricionista.

Conclusiones

La DM es una enfermedad crónica asociada a complicaciones cardiovasculares y que produce deterioro en la calidad de vida en relación a la salud. Es necesaria una tamización costo-efectiva para precisar el riesgo individual de desarrollar DM2.

Resulta fundamental instaurar estrategias de prevención primaria para detectar riesgos en forma temprana. Si la enfermedad ya está presente, es importante tener una mirada sistémica del paciente de acuerdo a LOB, pronóstico y edad, considerando, además, el contexto socioeconómico y la escolaridad.

Se requiere articular la intervención de un equipo interdisciplinario que brinde un tratamiento integral como se hace en países desarrollados. En este sentido, es vital la educación al paciente y su familia sobre hábitos de vida saludable; automonitoreo de la glucometría, del peso y de la PA; entre otros. También es importante individualizar el tratamiento no farmacológico y farmacológico, apoyándose en programas educativos que favorezcan la autonomía y el empoderamiento del paciente y que permitan el logro de las metas de autocuidado.

La terapia nutricional incluye reducción de peso, si es necesario; disminución del aporte de grasa total y saturada, de azúcares y de sodio; aumento en el consumo de fibra (frutas, verduras, granos enteros, leguminosas); entre otros. El número de comidas al día y el aporte de carbohidratos deben ser concordantes con el tratamiento farmacológico.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por las autoras.

Financiación

Ninguna declarada por las autoras.

Agradecimientos

Ninguno declarado por las autoras.

Referencias

1. Tan MC, Ng OC, Wong TW, Joseph A, Hejar AR, Rushdan AA. Dietary Compliance, Dietary Supplementation and Traditional Remedy Usage of Type 2 Diabetic Patients With and Without Cardiovascular Disease. *Clin Nutr Res*. 2015;4(1):18-31. <http://doi.org/cnj2>.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9. <http://doi.org/gcmd57>.
3. Barrera MP, Pinilla AE, Cortés É, Mora G, Rodríguez MN. Síndrome metabólico: una mirada interdisciplinaria. *Rev Colomb Cardiol*. 2008;15(3):111-26.
4. Pinilla AE, Barrera MP, Sánchez AL, Mejía A. Factores de riesgo en diabetes mellitus y pie diabético: un enfoque hacia la prevención primaria. *Rev Colomb Cardiol*. 2013;20(4):213-22.
5. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol*. 2010;26(2):95-100. <http://doi.org/f2jmjd>.
6. Slimel MR, Coppolillo FE, Masi JD, Mendoza SM, Tannur J. Epidemiología de la diabetes en Argentina. *Av Diabetol*. 2010;26(2):101-6. <http://doi.org/f2jmjf>.
7. Colombia Eventos de 2015. Informe Mundial 2016. Nueva York: Human Rights Watch; 2016 [cited May 28]. Available from: <https://goo.gl/kBV6TZ>.
8. Así vamos en salud. Bogotá D.C.: Seguimiento al Sector Salud en Colombia; [cited 2016 Apr 31]. Available from: <https://goo.gl/mQSM4z>.
9. Día Mundial de la Salud 2016: diabetes. Organización Mundial de la Salud; [cited 2016 Apr 31]. Available from: <https://goo.gl/qz222w>.
10. Leiter LA, Berard L, Bowering CK, Cheng AY, Dawson KG, Ekoé JM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Management in Canada: Is It Improving? *Can J Diabetes*. 2013;37(2):82-9. <http://doi.org/cnk5>.
11. Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. Validación del FINRISC (FINnish Diabetic Risk Score) para la predicción del riesgo de diabetes tipo 2 en una población del sur de España. Estudio Pizarra. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(9):371-6. <http://doi.org/dq4jh3>.
12. Aschner MP, Muñoz VOM, Girón D, García OM, Fernández-Ávila D, Casas LA, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. *Colombia Médica*. 2016;47(2):109-31.
13. Pinilla-Roa AE, Lancheros-Páez L, Viasus-Pérez DF, Agudelo-Calderón A, Pardo R, Gaitán H, et al. Guía 17. Guía de atención de la diabetes mellitus tipo 2. In: Guías de promoción de la salud y prevención enfermedades en la salud pública. Tomo II. Bogotá D.C.: Ministerio de Protección Social; 2007 [cited 2018 Abril 24]. p. 361-439. Available from: <https://goo.gl/zpyqMb>.
14. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S28-37. <http://doi.org/crnc>.
15. Pinilla-Roa AE. Construcción y evaluación de un perfil de competencias profesionales en medicina interna. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2015.
16. Sherifali D, Berard LD, Gucciardi E, MacDonald B, MacNeill G. Self-Management Education and Support. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S36-41. <http://doi.org/crmd>.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE; 2015 [cited 2016 Mar 28]. Available from: <https://goo.gl/vHK4Gi>.
18. American Diabetes Association. (4) Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S20-30. <http://doi.org/cnk7>.
19. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Clinical Practice Guidelines: Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2013;37(Suppl 1):S31-4. <http://doi.org/cnk8>.
20. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013. México D.F.: Revista de la ALAD; 2013 [cited 2018 Apr 19]. Available from: <https://goo.gl/98Bmaj>.
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía No. GPC-2015-51 para profesionales de la salud. Bogotá D.C.: MinSalud; 2016.
22. International Diabetes Federation. Global Guideline por Type 2 Diabetes. Brussels; 2012 [cited 2016 Nov 29]. available from: <https://goo.gl/Vy92Ah>.
23. Agudelo-Zapata Y, Burgos-Cárdenas AJ, Díaz-Martínez AJ, Pinilla-Roa AE. Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa-IV: de la teoría a la práctica. *Rev. Fac. Med*. 2015;63(2): 259-70. <http://doi.org/cnk9>.

24. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. <http://doi.org/d39ksv>.
25. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey-Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al*. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889-934. <http://doi.org/f2skw5>.
26. Jellinger PS, Handelsman Y, Rsenblit PD, Blmgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines For Management of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(Suppl 2):1-85.
27. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
28. Cordova CM, Schneider CR, Juttel ID, Cordova MM. Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10,664 patients. *Arq. Bras. Cardiol*. 2004;83(6):482-7. <http://doi.org/fpctfp>.
29. Nanda SK, Bharathy M, Dinakaran A, Ray L, Ravichandran K. Correlation of Friedewald's calculated low-density lipoprotein cholesterol levels with direct low-density lipoprotein cholesterol levels in a tertiary care hospital. *Int J App Basic Med Res*. 2017;7(1):57-62. <http://doi.org/f9sz4g>.
30. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements; 2013.
31. Jiménez-Rodríguez C, León-Sierra LP. Evaluación del control metabólico y nutricional en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 en tercer nivel Hospital El Tunal de Bogotá [trabajo de investigación]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2017 [cited 2017 Jun 12]. Available from: <https://goo.gl/LRDWK4>.
32. Pinilla-Roa AE, Barrera-Perdomo MP, Agudelo-Urbe JF, Agudelo-Calderón C, Pardo R, Gaitán H, *et al*. Guía 13. *Guía de atención de la hipertensión arterial*. In: Guías de promoción de la salud y prevención enfermedades en la salud pública. Tomo II. Bogotá D.C.: Ministerio de Protección Social; 2007 [cited 2018 Abril 24]. p. 151-218. Available from: <https://goo.gl/UY63LJ>.
33. Lim AK. Diabetic nephropathy-complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:361-81. <http://doi.org/cnmh>.
34. Pinilla-Roa AE. Nefropatía diabética. En: Pinilla-Roa AE, Murgueitio-Cabrera R, Calderón-Vargas CM, Mesa-Urdinola A, Villalobos-Monsalve W, Espinosa-Tovar F, *et al*, editors. Compendio de Terapéutica. Evidencia Actual. 6th ed. Bogotá D.C.: Editorial Médica Celsus; 2017. p. 442-51.
35. Ravera A, Carubelli V, Sciatti E, Bonadei I, Gorga E, Cani D, *et al*. Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2016;8(6):E363. <http://doi.org/cnmj>.
36. Guldbrand H, Lindström T, Dizdar B, Bunjaku B, Östgren CJ, Nystrom FH, *et al*. Randomization to a low-carbohydrate diet advice improves health related quality of life compared with a low-fat diet at similar weight-loss in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):221-7. <http://doi.org/f2wnq5>.
37. Shin A, Lim SY, Sung J, Shin HR, Kim J. Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean men. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(4):633-40. <http://doi.org/dq97kt>.
38. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, *et al*. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American Study. *Circulation*. 2007;115(9):1067-74. <http://doi.org/ctkjzt>.
39. Fonseca-Centeno Z, Heredia-Vargas AP, Ocampo-Téllez R, Foreiro-Torres Y, Sarmiento-Dueñas OL, Álvarez-Urbe MC, *et al*. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 - ENSIN. Bogotá D.C.: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 2011.
40. Pinilla AE, Sánchez AL, Mejía A, Barrera MP. Actividades de prevención del pie diabético en pacientes de consulta externa de primer nivel. *Rev. salud pública*. 2011;13(2):262-73.
41. Barrera MP, Pinilla AE, Caicedo LM, Castillo YM, Lozano YM, Rodríguez KM. Factores de riesgo alimentarios y nutricionales en adultos con diabetes mellitus. *Rev Fac Med*. 2012;60(Supl 1):S28-40.
42. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121(11):1356-64. <http://doi.org/fhc39g>.
43. Zimmet P, Alberti KG, Serrano-Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371-6. <http://doi.org/bsszbp>.
44. Ardila-Ardila E, Hernández-Triana E, editors. Consenso Colombiano de Síndrome Metabólico. Bogotá D.C.: Asociación Colombiana de Endocrinología; 2006.
45. Hauner H, Bramlage P, Lösch C, Jöckel KM, Moebus S, Schunkert H, *et al*. Overweight, obesity and high waist circumference: regional differences in prevalence in primary medical care. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(48):827-33. <http://doi.org/cnmk>.
46. Bouguerra R, Alberti H, Smida H, Salem LB, Rayana CB, El Atti J, *et al*. Waist circumference cut-off points for identification of abdominal obesity among the tunisian adult population. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):859-68. <http://doi.org/dhkwz6>.
47. González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S, Sánchez-Zúñiga J, Gutiérrez-Salgado G, Guerrero-Romero F. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATPIIIa e IDF. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2008;71(1):11-9.
48. Rosas-Guzman J, González-Chávez A, Aschner P, Bastarrachea R, editors. Consenso latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Consensos ALAD; 2010;18(1):25-44.
49. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, *et al*. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res Clin Pract*. 2011;93(2):243-7. <http://doi.org/fqqt4j>.
50. Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEDO). *Revista Española de Obesidad*. 2011;9(Supl 1).
51. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, *et al*. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015;31(1):1-13. <http://doi.org/gcpbc9>.
52. Jonasson L, Guldbrand H, Lundberg AK, Nystrom FH. Advice to follow a low-carbohydrate diet has a favourable impact on low-grade inflammation in type 2 diabetes compared with advice to follow a low-fat diet. *Ann Med*. 2014;46(3):182-7. <http://doi.org/f24mks>.
53. Nanri A, Mizoue T, Kurotani K, Goto A, Oba S, Noda M, *et al*. Low-Carbohydrate Diet and Type 2 Diabetes Risk in Japanese Men and Women: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One* 2015;10(2):e0118377. <http://doi.org/f67hbk>.
54. InterAct Consortium. Adherence to predefined dietary patterns and incident type 2 diabetes in European populations: EPIC-InterAct Study. *Diabetologia*. 2014;57(2):321-33. <http://doi.org/f23fq4>.

55. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, *et al.* A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *PLoS One*. 2014;9(4):e91027. <http://doi.org/cnmn>.
56. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr*. 2010;104(6):797-802. <http://doi.org/dkjc4>.
57. World Health Organization. Guideline: Sugars intake form adults and children. Geneva: WHO; 2015.
58. Fallucca F, Fontana L, Fallucca S, Pianesi M. Gut microbiota and Ma-Pi 2 macrobiotic diet in the treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(3):403-11. <http://doi.org/cnmp>.
59. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston-Miller N, Hubbard VS, *et al.* 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99. <http://doi.org/cnmq>.
60. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. <http://doi.org/3pp>.
61. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2823-31. <http://doi.org/c75v39>.
62. Colombia. Congreso de la República. Ley 1355 del 2009 (octubre 14): Por medio de la cual se define la obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a esta como una prioridad de salud pública y se adoptan medidas para su control, atención y prevención. Bogotá D.C.: Diario Oficial 47502; octubre 14 de 2009.
63. Molina DI, Merchán A, Jaramillo N, Sánchez G. Dislipidemias. *Rev Colomb Cardiol*. 2009;16(Supl 3):89-103.
64. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini, GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344. <http://doi.org/b5zc4n>.
65. Muñoz OM, García AA, Fernández D, Higuera A, Ruiz AJ, Aschner P, *et al.* Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Acta Med Colomb*. 2014;39(Supl 2):5-27.
66. Lewis SJ. Prevention and treatment of atherosclerosis: a practitioner's guide for 2008. *Am J Med*. 2009;122(Suppl 1):S38-50. <http://doi.org/df3cdg>.
67. Campbell NR, Legowski B, Legetic B. Mobilising the Americas for dietary salt reduction. *Lancet*. 2011;377(9768):793-5. <http://doi.org/fr83gj>.
68. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica Hipertensión arterial primaria (HTA). GPC profesionales de la salud. Bogotá D.C.: MinSalud; 2013.
69. Pérez-Pérez A, Caixás-Pedragós A. Dieta en la diabetes. In: Salas-Salvado J, Bonada A, trallero R, Saló ME, Burgos R, editors. Nutrición y Dietética Clínica. 3rd ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
70. Sombra-Vásquez V, Tapia-Fernández C, Vega-Soto C. Efecto del fraccionamiento y calidad de los hidratos de carbono de la dieta sobre parámetros de control metabólico en sujetos diabéticos tipo 2 insulino dependientes. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1566-73. <http://doi.org/cnm7>.
71. Molins-Roca J. Coaching y salud. Pacientes y médicos: una nueva actitud. Barcelona: Plataforma Editorial; 2010.

REVIEW ARTICLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60490>

Auditory, visual and proprioceptive integration as a substrate of language development

Integración auditiva, visual y propioceptiva como sustrato del desarrollo del lenguaje

Received: 09/10/2016. Accepted: 12/12/2017.

Carlos Mario Echeverría-Palacio^{1,2} • Angélica Uscátegui-Daccarett² • Claudia Talero-Gutiérrez¹

¹ Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario - School of Medicine and Health Sciences - Neuroscience Research Group - Bogotá D.C. - Colombia.

² Universidad Nacional de Colombia - Bogotá Campus - Faculty of Medicine - Neuroped Research Group - Bogotá D.C. - Colombia.

Corresponding author: Carlos Mario Echeverría-Palacio. Neuroscience Research Group (NEUROS), School of Medicine and Health Sciences, Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario. Carrera 24 No. 63C-74. Phone number: +57 1 2970200, ext.: 3325. Bogotá D.C. Colombia. Email: carlos.echeverria@urosario.edu.co.

| Abstract |

Introduction: Language development is a complex process that may be considered as an evolutionary trait in human beings; it is possible to understand said process by evaluating the contribution of sensory systems and the events that frame critical periods of development.

Objective: To conduct a literature on how auditory, visual and proprioceptive information integration occurs in language development, as well as the role of social interaction in this process.

Materials and methods: The MeSH terms “Language Development”; “Visual Perception”; “Hearing”; and “Proprioception” were used, limiting the main search to articles written in English, Spanish and Portuguese. The databases consulted were Medline and EMBASE.

Results: Auditory information is the first sensory stimulus to consider because, during the first year of life, the infant recognizes and discriminates environmental signals that correspond to language, followed by a peak in its acquisition and, subsequently, by a stage of maximum linguistic discrimination. Visual information allows correlating language with images since it acts as the substrate for the designation and understanding of words, as well as for interpretation and imitation of the emotional component in gesticulation. Proprioceptive information provides feedback on motor performance patterns used in language production.

Conclusion: This perspective offers new points of view for treating and managing deviations in language development.

Keywords: Language Development; Sensory Functions; Sensory Deprivation; Visual Perception; Hearing; Proprioception (MeSH).

| Resumen |

Introducción. El desarrollo del lenguaje es un proceso complejo considerado como marcador evolutivo del ser humano y puede ser comprendido a partir de la contribución de los sistemas sensoriales y de los eventos que ocurren en periodos críticos del desarrollo.

Objetivo. Realizar una revisión de cómo se da la integración de la información auditiva, visual y propioceptiva y cómo se refleja en el desarrollo del lenguaje, destacando el papel de la interacción social como contexto que favorece este proceso.

Materiales y métodos. Se utilizaron los términos MeSH “Language Development”; “Visual Perception”; “Hearing”; y “Proprioception en las bases de datos MEDLINE y Embase, limitando la búsqueda principal a artículos escritos en inglés, español y portugués.

Resultados. El punto de partida lo constituye la información auditiva, la cual, en el primer año de vida, permite la discriminación de los elementos del ambiente que corresponden al lenguaje; luego un pico en su adquisición y posteriormente una etapa de máxima discriminación lingüística. La información visual proporciona la correspondencia del lenguaje en imágenes, sustrato de nominación y comprensión de palabras, además de la interpretación e imitación del componente emocional en la gesticulación. La información propioceptiva ofrece la retroalimentación de los patrones de ejecución motora empleados en la producción del lenguaje.

Conclusión. El estudio del desarrollo lenguaje desde la integración sensorial ofrece nuevas perspectivas para el abordaje e intervención de sus desviaciones.

Palabras clave: Desarrollo del lenguaje; Modalidades sensoriales; Privación sensorial; Audición; Percepción visual; Propriocepción (DeCS).

Echeverría-Palacio CM, Uscátegui-Daccarett A, Talero-Gutiérrez C. Auditory, visual and proprioceptive integration as a substrate of language development. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):469-75. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60490>.

Echeverría-Palacio CM, Uscátegui-Daccarett A, Talero-Gutiérrez C. [Integración auditiva, visual y propioceptiva como sustrato del desarrollo del lenguaje]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):469-75. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.60490>.

Introducción

Language development is an evolutionary marker in humans, frequently taken as an object of study by different disciplines. (1) A large number of questions have been directed to study how the infant detects stimulus from the environment through audition and visual means, which is essential for language acquisition, conveying meaning and acting as the necessary input for interacting with the environment. (2-4) This perception, along with the proprioceptive information generated by the motor activity of the phono-articulatory system, stimulates auditory-visual-motor integration, which is a fundamental element for comprehensive and expressive language development. (3,5,6) This is evident in children with sensory deprivation (deafness or blindness) and other conditions like Autism Spectrum Disorder or immaturity caused by preterm birth, in which inadequate processing and integration of sensory input are observed. (3,7-9)

The contribution of each sensory system to language development can be understood from the theory of sensory integration, which offers a framework for assessment and intervention in neurodevelopment. This theory, developed by Jean Ayres, occupational therapist, suggests that

sensory information is integrated and processed in the central nervous system, where each stimulus can be perceived, categorized and assigned an emotional quality. These perceptions and emotional qualities guide the response to the stimulus. (10) Thus, neurodevelopment at each stage is the result of the ability of an individual to integrate the received sensory information and processing it effectively. (11)

Although, language itself is considered an integration level prior to higher thought processes, the foundations of its development are based on the basic levels shown in Figure 1. (11,12) Auditory/ vestibular information is the starting point that allows detecting the source of sound, differentiating that which is inherent to language, and starting with the process of familiarization with the features of the mother tongue. (3,5,13) On the other hand, visual information allows obtaining gestural correspondence with what is heard, and associating the perceived objects with the sound that refers to them. In this way, the meaning of language and the basis for imitation of both gestures and phonation patterns are structured. (5,6,14,15) Proprioception from facial, oropharyngeal and laryngeal muscles provides the third form of feedback of phonation processes in language production, key element in the development of expressive language. (16-20)

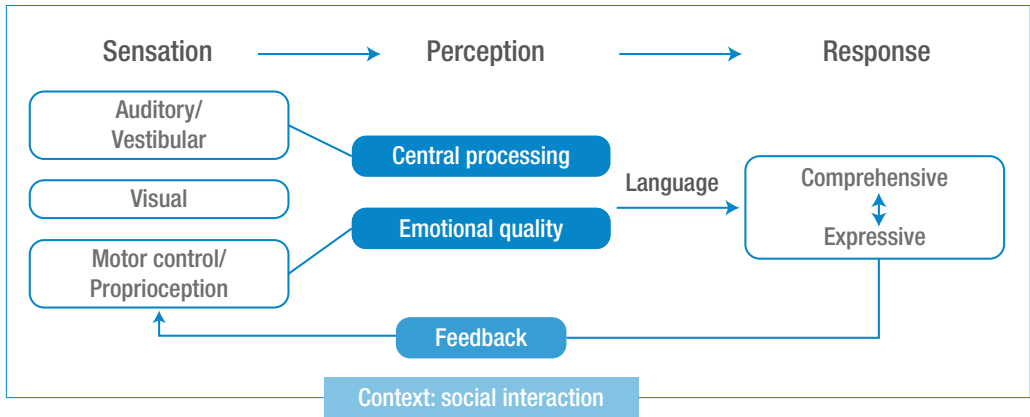


Figure 1. Sensory integration, a substrate of language development. Source: Own elaboration.

The objectives of this review are, first, to describe how auditory, visual and proprioceptive information integration in language development occurs and, second, to highlight the importance of the contribution of each system based on sensory deprivation and dyspraxia. Additionally, this work intends to suggest sensory integration as a tool for approaching deviations in language development. This review is specially directed to medical students, residents and pediatricians who work with infants and children in a clinical context.

Methods

The main search was conducted in the Medline and EMBASE databases using the Medical Subject Headings (MeSH) terms “Language Development”, “Visual Perception”, “Hearing”, “Proprioception”, and derived terms. Subsequently, a filter by language was added, selecting English, Spanish and Portuguese. Only articles published between 2000 and 2016 were included. For this narrative review, the relevance of the titles and abstracts was analyzed according to the objectives, and then, the selected articles were included. Some reference books related to the topics addressed were also analyzed. The search strategy is shown in the PRISMA flow diagram of Figure 2.

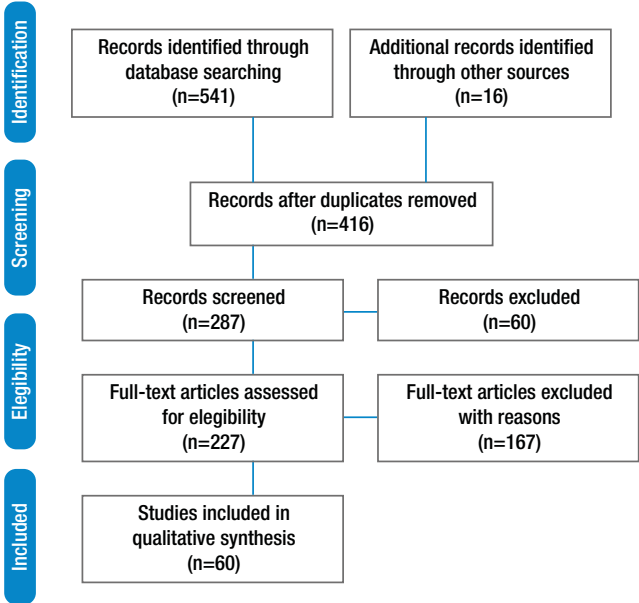


Figure 2. Search strategy. Source: Own elaboration.

Results and discussion

Auditory information: the starting point

The study of the relation between the auditory system and language has been conducted since the intrauterine stage, characterizing the critical period for auditory development as the key milestone of language development. (21,22) As shown in Table 1, this period comprises the beginning of the third trimester of gestation until the twelfth year of life, moment when anatomical and functional circuits in development are likely to be modified by external elements. (3,21,22) In consequence, the experience of the individual becomes a determining factor in this process, so exposure to appropriate stimuli will have a positive impact on development, while deprivation will have a negative effect. (23-25) Moreover, exposure to and familiarization with the mother tongue, since the early stages of the first year of life, facilitates the specialization of phoneme recognition, going from a universal to a particular capacity. (2,16)

Table 1. Auditory system maturation and its effects on language development.

Age	Anatomical and functional structure related	Effect on language development
Early third trimester of pregnancy	Cochlea is similar to adult cochlea	First behavioral responses to sound (peristalsis, heartbeat, maternal voice, external noise)
	Olivocochlear circuit maturation	
	Descending control from inferior colliculus	
1st year	Auditory pathway myelination from brainstem to auditory cortex	Detecting sounds, differentiating that which is inherent to language.
		Familiarization with mother tongue phonemes
		Assignment of first meanings to words
1-5 years of age	Increase in dendritic arborization	Language acquisition period
	Axonal maturation in the deep layers of the auditory cortex	
5-12 years of age	Axonal maturation in the superficial layers of the auditory cortex	Peak linguistic discrimination
	Connection with adjacent association areas	

Source: Own elaboration based on (3,21,23).

Anatomical and functional changes have been identified as the result of sensory deprivation in the critical period of auditory development. (3,23,26) If deprivation occurs during the perinatal period, the stream from the cochlea to the brainstem becomes affected, showing, from a histological perspective, lower dendritic arborization and defects in the axonal and synaptic organization. Consequences are also seen in the incipient cortical organization, downregulating the expression of dendrites of the boundary layer.

Sound deprivation during childhood is demonstrated by the delay/absence of cortical myelination and, thus, a defect of synaptic maturation. (3) From a functional perspective, deprivation in the perinatal period may affect acoustic discrimination and attention to sound stimuli, altering the designation process; if it occurs during childhood, deprivation generates defects in auditory processing, as well as difficulties in understanding the meaning of words, acquiring vocabulary and discriminating sound. (3,26) Bearing this in mind, anticipatory strategies for timely detection of hearing loss are being developed for early intervention to lessen the effects of sound deprivation, especially in individuals at high auditory risk. (23,27,28)

Researches have taken auditory information and the effects of sound deprivation as the starting point of sensory integration, necessary for the development of language. They also attempt to demonstrate how timely access to amplification devices or cochlear implants favors this process. Most studies, which have been carried out since the 1990's, seek to measure the impact of cochlear implants and to establish the appropriate moment for implantation. (12,29,30) More recently, the Childhood Development and Cochlear Implantation (CdaCI) study has published at least twelve works since the creation of the cohort in 2007, thus becoming a benchmark in this topic.

One of these publications, done five years after the procedure, showed that implanted children not only had a significant improvement in comprehensive and expressive language, compared to the measurements collected before the implant, but also that it was possible to establish the importance of this procedure at an early age. In patients implanted after the age of three, the improvement of these skills was lower. (31) Similarly, these results have been replicated in other areas of language development, mainly those related to attention, communication skills and general behavior. (32-34)

Visual information: connection between language and images

Most information of the outside world gathered by humans is provided by the visual system, which is a key element for planning and motor control processes, learning and constructing language. (2,35-37) Similarly to the auditory system, the general anatomical references of the visual stream are developed at birth, but their functional maturation occurs during the postnatal period, with a critical period that comprises birth until age five. (38) The greatest evidence is found in the first year of life, when the visual system activity is regulated by the superior colliculus, which reflexively determines orientation to objects.

Between two and four months of age, when cortical-quadrigeminal circuits and binocular vision develop and visual acuity improves, the infant is able to perform voluntary fixation, explore the environment and begin to take interest in and hold the objects around. During this period, the action of the dorsal visual stream (occipital-parietal association area), responsible for the kinematic parameters of vision, prevails. (35,36,39)

At six months, the infant develops photopic vision; the cones reach maturity and concentrate in the fovea, which makes possible not only color vision but the recognition of the characteristics and functions of the object, corresponding to the ventral visual stream (occipital-temporal area association). Finally, at around eight months and with the arrival of afferents from the premotor cortex to the superior colliculus, full control of eye movements and coordination between them and cervical movements are achieved. (40) These processes are benchmarks of visual attention development in the first year of life, and represent a level of integration that allows the development of individual visuospatial skills. (36,38,40) Conditions such as prematurity may cause deviations in the acquisition and development of these skills. (41)

A sample of the important contribution of visual information to sensory and language processing is found in the work of Guerreiro *et al.* (42), who used a functional magnetic resonance image (fMRI) to compare the response to visual and auditory stimuli in a group of individuals with congenital cataracts against a group of individuals with normal visual development. The individuals were subjected to three conversational scenarios: visual (gestures without sound), auditory (sound without lip movement) and audiovisual (gesticulation and sound); patients with cataracts showed less activity in both auditory and visual areas during the three stages.

The role of vision in language is clear because it connects words and images. The information derived from visually recorded language corresponds to the gestures produced by the interlocutor, which is pivotal for language development. (15,43) Stimulus is captured by the retina and sent to the primary visual cortex, while connections that send information through the dorsal and ventral streams are simultaneously established. The ventral stream, and its occipital-temporal connections, are responsible for conceptually processing images and, in this case, provide meaning to the gestures based on emotions or spoken words.

On the other hand, the dorsal stream, with its occipital-parietal connections, is in charge of processing the perceived gesture, which, at very early stages, is considered as the raw material of articulation imitation patterns and, subsequently, of speech motor control. One example is given by doctors Hickok and Poeppel, in which an individual perceives the gesticulation of the word “cat”, pronounced by its interlocutor; visual information provides a phonetic correlation to the acoustics of the word, the dorsal stream provides information of the segmentation of the word (the word contains the sound [k]) and the ventral stream contributes to the understanding of the word (domestic feline). (2,44,45) These circuits also allow recognizing the elements of the environment being designated and located in space. (12,35,45)

From a functional point of view, and regarding the emotional correlation of language, visual information is also the gateway for activating mirror neurons and, therefore, for the relationship between language and the so-called theory of mind. (46,47) According to this theory, the mirror neuron system, based on the perception of the interlocutor gesticulation, provides the individual with the ability of inferring their emotional content and act accordingly; in other words, the individual is allowed to generate empathy with the speaker. (47)

The role of vision in the development of language in individuals with visual deprivation has also been addressed. Some case series, as those reported by doctors James and Stojanovik, have characterized the changes in processing and communication skills of children with visual impairment. Such cases show children who tend to score below the tenth percentile in the tests used to measure communication skills (Children’s Communication Checklist, developed by Bishop in 2003). Said tests considered the structure of language (speech, syntax, semantics and coherence), pragmatics (inappropriate opening, stereotyped language, use of context and nonverbal communication) and autistic-like behavior (restricted interests and social relations). The authors concluded that children with visual impairment have impaired language development, despite the small sample size, and the presence of other sensory deficits and associated neurodevelopmental disorders in the patients. (8) This result is similar to those reported with slightly larger samples. (48)

A more recent study published by the Kate Watkins group concluded, using fMRI, that the occipital cortex is involved in the processing of language, even in individuals with deep sensory deprivation derived from anophthalmia. (49) These studies uncover a vast area still to be developed in the relationship between the visual system and language.

Proprioceptive information: awareness of language production

The proprioceptive stream provides the individual with information of the position of their body in relation with the environment; thus, the individual is aware of muscle tone, gravity, movement (and posture in general) and the suction-swallowing process. On a second level of proprioceptive integration, the individual is able to take over

body representation and coordinate both sides of the body, showing the first signs of what will be motor planning. (11) In this regard, planning movements requires integrating visual, tactile, vestibular and proprioceptive information, which is relevant for correctly selecting the muscle groups needed for each movement and the recruitment pattern that defines the required strength. (50,51)

Several authors have established a first critical period for speech motor control development between 6 and 12 months of age. (17,52) Nevertheless, it is important to keep in mind that this process continues until adolescence, when the teenager acquires the adult pattern. (53,54) Alterations of sensory integration, including proprioceptive information, which interfere with proper motor planning, are known as developmental dyspraxia. (55)

Speech articulation also requires complex motor planning involving infralaryngeal (lungs), laryngeal, and supralaryngeal (tongue, lips) organs with a close regulation by the central nervous system. (18) To develop the motor control of speech, the infant uses visual information obtained from phonation patterns produced by interlocutors, proprioceptive information (which feeds back the used movements and allows repetition of the pattern) and auditory information that enables hearing the sounds being uttered and correlating them with the movements. (6,17,44,51) However, proving this postulate is not simple, especially when a normal scenario is used as the basis for finding a way to linearly correlate the development of motor control with language, instead of using abnormality as the starting point.

The first approaches were achieved by associating suction-swallowing disorders at very early stages and subsequent speech disorders; likewise, changes in gesticulation development, particularly evident in the second quarter of life, were also related to expressive language disorders. (56)

Nip *et al.* (51) and Nip *et al.* (57) have attempted to establish parameters of normality by describing the evolution of the orofacial gestures between 9 and 21 months of age, and relating babbling and words to the production of language afterwards. Computational analysis of facial movement has been performed to develop these studies. This work has found that this topic can be studied further to try to characterize, for example, specific changes in motor patterns from one stage of development to another. (51,57) On the other hand, Alcock made independent observations in a sample with normal language development and a sample with family alterations, concluding that there is a correlation between orofacial movement skills and the richness of vocabulary of individuals, which suggests that, although motor skills are associated with a better use of language, they are not a prerequisite. (56)

Oral proprioception has not only been correlated to expressive language development. (58) Bruderer *et al.* (53) established how sound articulation and vocalization could provide feedback and improve speech perception. These experiments were carried out in 6-month-old infants.

In short, despite research on motor control development and its correlation with language is more incipient than visual and auditory studies, it is worth noting that it is a substrate for language development. In 2007, childhood apraxia of speech was defined by The American Speech-Language-Hearing Association, as

“a speech sound disorder in which the precision and consistency of movements underlying speech are impaired in the absence of neuromuscular deficits [...] the core impairment in planning and/or programming spatiotemporal parameters of movement sequences results in errors in speech sound production and prosody”. (59)

Sensory integration disorders have an impact on motor control maturation by limiting the ability of sequentially planning movement

and preventing orofacial gestures and motor planning for articulation, which could lead to verbal dyspraxia in the most extreme cases. (18,60) Children with this condition may present slurred speech, vocal articulation errors, difficulty for sequencing oral movements and oral dysdiadochokinesia that also affect communication with peers and quality of life. (60)

Social interaction: the ideal integration framework

Figure 1 presents how auditory, visual and motor control and proprioceptive information are framed by social integration. This context promotes a permanent feedback source that favors the development of comprehensive and expressive language. In consequence, social interaction has been characterized as a fundamental element in the critical period of language development. (61,62) Furthermore, certain epigenetic modifications have been described as being related to changes in the interaction pattern, inducing synaptic plasticity, and facilitating language learning. (58,61,63)

Early in life, social experience is family-dependent, as relatives provide the initial language input that the infant will recognize. They will also obtain auditory, visual and proprioceptive information from them to interpret and produce language. (61,63-67) More specifically, the family has an important influence on babbling/vocalization, word comprehension, naming, word combination and grammar. (68)

In the systematic review by Carvalho Ale *et al.* (69), the relation between language development and social behavior, with respect to family and school environment, was analyzed in children aged between four and six years. (69) Most of the studies retrieved referred to the family role and the influence of parental input on language development, measured through standardized instruments. In general, they found, both qualitatively and quantitatively, that interaction between children and their parents could favor language development, especially in semantic and lexical fields.

These findings are similar to those found by Rogers *et al.* (70). Their systematic review sought to determine which outcomes have been studied as causal effects on child language development within the field of communication sciences and disorders. In this publication, the linguistic skills and qualities of the caregiver are highlighted, as well as the role that therapeutic interventions exert on the language input that children receive.

Conclusion

In language development, effective integration of the auditory, visual and proprioceptive information at very early stages of neurodevelopment is fundamental. The importance of each system is evident when the individual lacks the information that they separately provide, either caused by sensory deprivation, as in the case of auditory and visual input, or by a deficit in articulation and motor phonation planning processes due to alterations in proprioceptive afferents and motor efferent of the orofacial muscles. The effect on language development is worse if that occurs earlier at critical periods.

The principles of sensory integration were presented in this review as decisive for language development, which offers not only a way to understand this complex process from an evolutionary perspective, but a proposal to address deviations. The research undertaken in this regard should aim at delving into the current knowledge on how the integration of auditory, visual and proprioceptive information occurs, as well as at strategies that allow, on the one hand, early detection of subtle alterations in this process and, on the other, establishing timely interventions on these deviations.

Conflict of interests

None stated by the authors.

Funding

None stated by the authors.

Acknowledgment

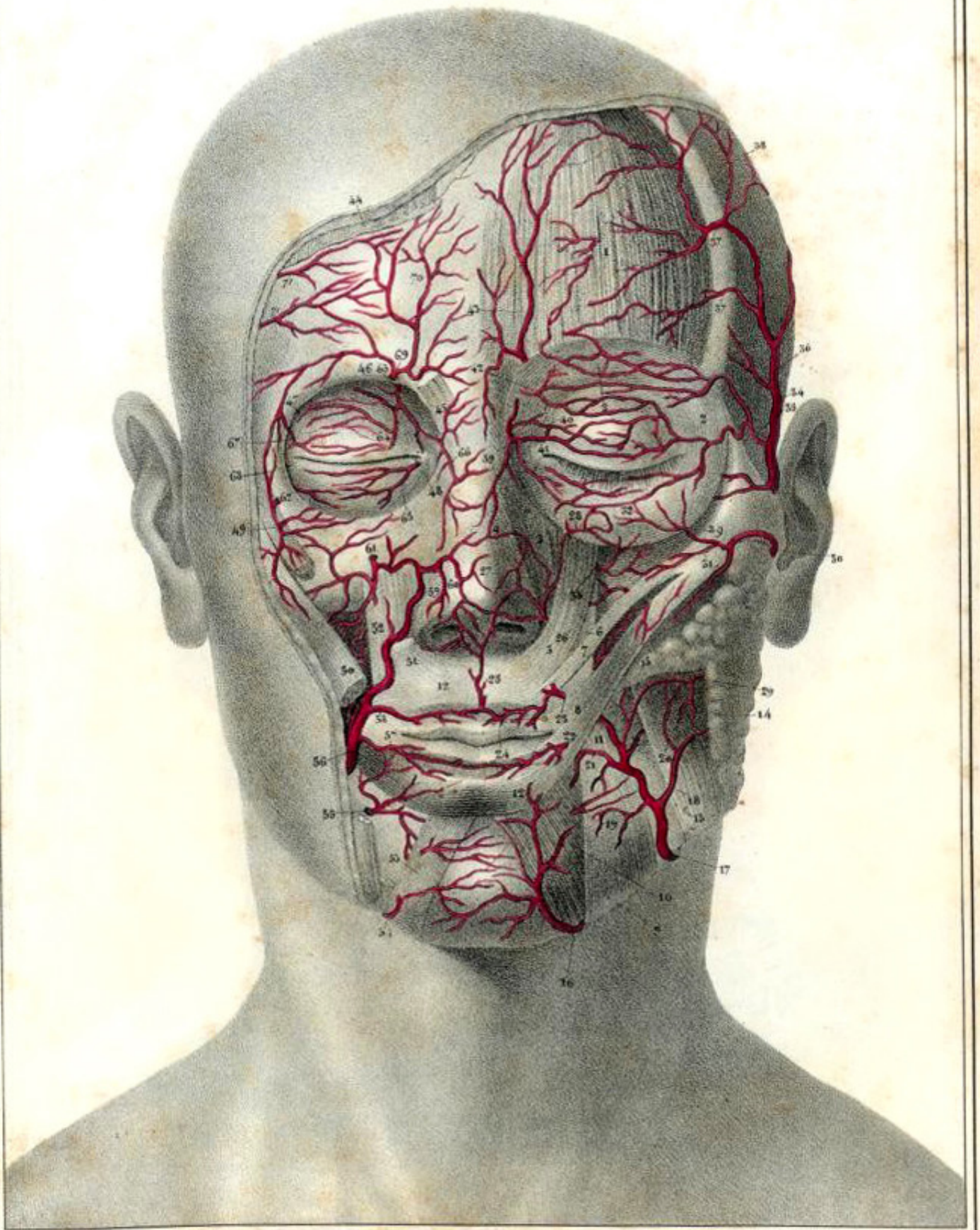
None stated by the authors.

References

1. Corballis MC. The evolution of language. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1156:19-43. <http://doi.org/dgqztz>.
2. Kuhl P, Rivera-Gaxiola M. Neural substrates of language acquisition. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:511-34. <http://doi.org/bm65mn>.
3. Moore JK, Linthicum FH, Jr. The human auditory system: a timeline of development. *Int J Audiol.* 2007;46(9):460-78. <http://doi.org/cmwf6t>.
4. Sekiyama K, Burnham D. Impact of language on development of auditory-visual speech perception. *Dev Sci.* 2008;11(2):306-20. <http://doi.org/d9jgvc>.
5. Westermann G, Reck Miranda E. A new model of sensorimotor coupling in the development of speech. *Brain Lang.* 2004;89(2):393-400. <http://doi.org/b47bvk>.
6. Le Bel RM, Pineda JA, Sharma A. Motor-auditory-visual integration: The role of the human mirror neuron system in communication and communication disorders. *J Commun Disord.* 2009;42(4):299-304. <http://doi.org/b7jzmv>.
7. Bosch L. Precursors to language in preterm infants: speech perception abilities in the first year of life. *Prog Brain Res.* 2011;189:239-57. <http://doi.org/b47bvk>.
8. James DM, Stojanovic V. Communication skills in blind children: a preliminary investigation. *Child Care Health Dev.* 2007;33(1):4-10. <http://doi.org/dcq24t>.
9. Stevenson RA, Siemann JK, Schneider BC, Eberly HE, Woynaroski TG, Camarata SM, *et al.* Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders. *J Neurosci.* 2014;34(3):691-7. <http://doi.org/f5p33k>.
10. Smith-Roley S, Mailloux Z, Miller-Kuhaneck H, Glennon TJ. Understanding Ayres Sensory Integration. *OT Practice.* 2007;12(7):CE1-8.
11. Ayres A. What Is Sensory Integrative Dysfunction? In: Ayres A, Robins J, editors. *Sensory integration and the child understanding hidden sensory challenges.* Los Angeles: Western Psychological Services; 2005. p. 47-60.
12. Ayres A. Visual Perception and Auditory-Language Disorders. In: Ayres A, Robins J, editors. *Sensory integration and the child understanding hidden sensory challenges.* Los Angeles: Western Psychological Services; 2005. p. 115-126.
13. Kuhl PK. Neuroscience. Who's talking? *Science.* 2011;333(6042):529-30. <http://doi.org/drj9z>.
14. Dick AS, Goldin-Meadow S, Solodkin A, Small SL. Gesture in the developing brain. *Dev Sci.* 2012;15(2):165-80. <http://doi.org/b7zg4d>.
15. Goldin-Meadow S, Alibali MW. Gesture's role in speaking, learning, and creating language. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:257-83. <http://doi.org/f4mn6t>.
16. Kuhl PK. Brain mechanisms in early language acquisition. *Neuron.* 2010;67(5):713-27. <http://doi.org/ckqgbc>.
17. Smith A. Speech motor development: Integrating muscles, movements, and linguistic units. *J Commun Disord.* 2006;39(5):331-49. <http://doi.org/exmmgr>.

18. **Ho AK, Wilmot K.** Speech and oro-motor function in children with developmental coordination disorder: a pilot study. *Hum Mov Sci.* 2010;29(4):605-14. <http://doi.org/bmsvsx>.
19. **Kent RD.** Research on speech motor control and its disorders: A review and prospective. *J Commun Disord.* 2000;33(5):391-427. <http://doi.org/d4827j>.
20. **Schötz S, Frid J, Löfqvist A.** Development of speech motor control: lip movement variability. *J Acoust Soc Am.* 2013;133(6):4210-7. <http://doi.org/f22kqh>.
21. **Moon C, Lagercrantz H, Kuhl PK.** Language experienced in utero affects vowel perception after birth: a two-country study. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):156-60. <http://doi.org/f25fjx>.
22. **Kisilevsky BS, Hains SM, Brown CA, Lee CT, Cowperthwaite B, Stutzman SS, et al.** Fetal sensitivity to properties of maternal speech and language. *Infant Behav Dev.* 2009;32(1):59-71. <http://doi.org/c722xb>.
23. **Kral A.** Auditory critical periods: A review from system's perspective. *Neuroscience.* 2013;247:117-33. <http://doi.org/f5bsfn>.
24. **Hensch TK, Bilimoria PM.** Re-opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development. *Cerebrum.* 2012;2012:11.
25. **Hensch TK.** Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(11):877-88. <http://doi.org/fdfmqk>.
26. **Moore DR.** Auditory processing disorders: acquisition and treatment. *J Commun Disord.* 2007;40(4):295-304. <http://doi.org/d6xjhf>.
27. **Kral A, O'Donoghue GM.** Profound deafness in childhood. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1438-50. <http://doi.org/dqrxvf>.
28. **Kral A, Eggermont JJ.** What's to lose and what's to learn: Development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. *Brain Research Reviews.* 2007;56(1):259-69. <http://doi.org/bvw8sq>.
29. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007;120(4):898-921. <http://doi.org/cxzx79>.
30. **Russell JL, Pine HS, Young DL.** Pediatric cochlear implantation: expanding applications and outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(4):841-63. <http://doi.org/f492xh>.
31. **Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, Eisenberg LS, Wang NY, Quittner AL, et al.** Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA.* 2010;303(15):1498-506. <http://doi.org/b5zxqm>.
32. **Cruz I, Vicaria I, Wang NY, Niparko J, Quittner AL.** Language and behavioral outcomes in children with developmental disabilities using cochlear implants. *Otol Neurotol.* 2012;33(5):751-60. <http://doi.org/f33qd3>.
33. **Houston DM, Bergeson TR.** Hearing versus Listening: Attention to Speech and Its Role in Language Acquisition in Deaf Infants with Cochlear Implants. *Lingua.* 2014;139:10-25. <http://doi.org/cn9v>.
34. **Watson LM, Archbold SM, Nikolopoulos TP.** Children's communication mode five years after cochlear implantation: changes over time according to age at implant. *Cochlear Implants Int.* 2006;7(2):77-91. <http://doi.org/cn9w>.
35. **Mercuri E, Baranello G, Romeo DM, Cesarini L, Ricci D.** The development of vision. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):795-800. <http://doi.org/bb6sj5>.
36. **Braddick O, Atkinson J.** Visual control of manual actions: brain mechanisms in typical development and developmental disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(Suppl 4):13-8. <http://doi.org/cn9x>.
37. **Teinonen T, Aslin RN, Alku P, Csibra G.** Visual speech contributes to phonetic learning in 6-month-old infants. *Cognition.* 2008;108(3):850-5. <http://doi.org/c2pxrp>.
38. **Hooks BM, Chen C.** Critical periods in the visual system: changing views for a model of experience-dependent plasticity. *Neuron.* 2007;56(2):312-26. <http://doi.org/cbr8m3>.
39. **Graven SN.** Early neurosensory visual development of the fetus and newborn. *Clin Perinatol.* 2004;31(2):199-216. <http://doi.org/dfh2jz>.
40. **Braddick O, Atkinson J.** Development of human visual function. *Vision Res.* 2011;51(13):1588-609. <http://doi.org/fp8mrh>.
41. **Atkinson J, Braddick O.** Visual attention in the first years: typical development and developmental disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(7):589-95. <http://doi.org/f3225j>.
42. **Guerreiro MJ, Putzar L, Röder B.** The effect of early visual deprivation on the neural bases of multisensory processing. *Brain.* 2015;138(Pt 6):1499-504. <http://doi.org/f7jmf7>.
43. **Dick AS, Solodkin A, Small SL.** Neural development of networks for audiovisual speech comprehension. *Brain Lang.* 2010;114(2):101-14. <http://doi.org/bnmbrh>.
44. **Hickok G, Poeppel D.** Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition.* 2004;92(1-2):67-99. <http://doi.org/d93mwx>.
45. **Hickok G.** The functional neuroanatomy of language. *Phys Life Rev.* 2009;6(3):121-43. <http://doi.org/b46ccm>.
46. **Ahlsén E.** Embodiment in communication--aphasia, apraxia and the possible role of mirroring and imitation. *Clin Linguist Phon.* 2008;22(4-5):311-5. <http://doi.org/bv9sjn>.
47. **Farrant BM, Fletcher J, Maybery MT.** Specific language impairment, theory of mind, and visual perspective taking: evidence for simulation theory and the developmental role of language. *Child Dev.* 2006;77(6):1842-53. <http://doi.org/bh36cn>.
48. **Tadic V, Pring L, Dale N.** Are language and social communication intact in children with congenital visual impairment at school age? *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(6):696-705. <http://doi.org/fdg7t3>.
49. **Watkins KE, Cowey A, Alexander I, Filippini N, Kennedy JM, Smith SM, et al.** Language networks in anophthalmia: maintained hierarchy of processing in 'visual' cortex. *Brain.* 2012;135(Pt 5):1566-77. <http://doi.org/cn94>.
50. **Terband H, Maassen B, Guenther FH, Brumberg J.** Auditory-motor interactions in pediatric motor speech disorders: neurocomputational modeling of disordered development. *J Commun Disord.* 2014;47:17-33. <http://doi.org/cn95>.
51. **Nip IS, Green JR, Marx DB.** The co-emergence of cognition, language, and speech motor control in early development: A longitudinal correlation study. *J Commun Disord.* 2011;44(2):149-60. <http://doi.org/bd3kmc>.
52. **Danielson DK, Bruderer AG, Kandhadai P, Vatikiotis-Bateson E, Werker JF.** The organization and reorganization of audiovisual speech perception in the first year of life. *Cogn Dev.* 2017;42:37-48. <http://doi.org/gbpskv>.
53. **Bruderer AG, Danielson DK, Kandhadai P, Werker JF.** Sensorimotor influences on speech perception in infancy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(44):13531-6. <http://doi.org/f7w9g3>.
54. **Zharkova N, Hewlett N, Hardcastle WJ.** Coarticulation as an indicator of speech motor control development in children: an ultrasound study. *Motor Control.* 2011;15(1):118-40. <http://doi.org/cn96>.
55. **Ayres A.** Developmental Dyspraxia. In: Ayres A, Robins J, editors. Sensory integration and the child understanding hidden sensory challenges. Los Angeles: Western Psychological Services; 2005. p. 87-104.
56. **Alcock KJ, Krawczyk K.** Individual differences in language development: relationship with motor skill at 21 months. *Dev Sci.* 2010;13(5):677-91. <http://doi.org/d785q5>.
57. **Nip IS, Green JR, Marx DB.** Early speech motor development: Cognitive and linguistic considerations. *J Commun Disord.* 2009;42(4):286-98. <http://doi.org/b5xvww>.
58. **Gervain J, Mehler J.** Speech perception and language acquisition in the first year of life. *Annu Rev Psychol.* 2010;61:191-218. <http://doi.org/bwq34v>.

59. Childhood Apraxia of Speech [position statement]. Maryland: American Speech-Language-Hearing Association; 2007 [cited 2018 May 4]. Available from: <https://goo.gl/g7jyVV>.
60. Ygual-Fernandez A, Cervera-Mérida JF. Dispraxia verbal: características clínicas y tratamiento logopédico. *Rev Neurol*. 2005;40(Suppl 1):S121-6.
61. Dale PS, Tosto MG, Hayiou-Thomas ME, Plomin R. Why does parental language input style predict child language development? A twin study of gene-environment correlation. *J Commun Disord*. 2015;57:106-17. <http://doi.org/cn97>.
62. Friedmann N, Rusou D. Critical period for first language: the crucial role of language input during the first year of life. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;35:27-34. <http://doi.org/f7zrhj>.
63. Arshavsky YI. Two functions of early language experience. *Brain Research Reviews*. 2009;60(2):327-40. <http://doi.org/fct652>.
64. García-Sierra A, Ramírez-Esparza N, Kuhl PK. Relationships between quantity of language input and brain responses in bilingual and monolingual infants. *Int J Psychophysiol*. 2016;110:1-17. <http://doi.org/f9jb6q>.
65. Kuhl PK. Early Language Learning and the Social Brain. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2014;79:211-20. <http://doi.org/cn98>.
66. Ramírez-Esparza N, García-Sierra A, Kuhl PK. Look who's talking: speech style and social context in language input to infants are linked to concurrent and future speech development. *Dev Sci*. 2014;17(6):880-91. <http://doi.org/cn99>.
67. Ramírez-Esparza N, García-Sierra A, Kuhl PK. The Impact of Early Social Interactions on Later Language Development in Spanish-English Bilingual Infants. *Child Dev*. 2017;88(4):1216-34. <http://doi.org/cpbb>.
68. Bates E, Dick F. Language, gesture, and the developing brain. *Dev Psychobiol*. 2002;40(3):293-310. <http://doi.org/b8xsmd>.
69. Carvalho Ade J, Lemos SM, Goulart LM. Language development and its relation to social behavior and family and school environments: a systematic review. *Codas*. 2016;28(4):470-9. <http://doi.org/cpbc>.
70. Rogers CR, Nulty KL, Betancourt MA, DeThorne LS. Causal effects on child language development: A review of studies in communication sciences and disorders. *J Commun Disord*. 2015;57:3-15. <http://doi.org/f7wjch>.



REVIEW ARTICLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61525>

Enzymes and cytokines disease in total hip arthroplasty: promoters of immune loosening

Enfermedad de las enzimas y citocinas en la artroplastia total de cadera: promotores en el aflojamiento inmunológico

Received: 12/12/2016. Accepted: 15/04/2017.

Victorino Pacheco-Martelo^{1,2} • Sebastián Roldán-Vasco³¹ Clínica Las Vegas - Joint Replacement Group - Medellín, Colombia.² Universidad de Antioquia - Faculty of Medicine - Medellín - Colombia.³ Instituto Tecnológico Metropolitano - Faculty of Engineering - Research Group in Advanced Materials and Energy - Medellín- Colombia.

Corresponding author: Sebastián Roldan-Vasco. Calle 54A No. 30-99. Laboratorio de Simulación, Modelamiento y Prototipos. Telephone number: +57 4 4600727, ext.: 5605. Medellín. Colombia. sebastianroldan@itm.edu.co.

| Abstract |

Introduction: An important cause of hip prosthesis failure is loosening related to cytokine-mediated release of enzymes that produces lysis of the bone that supports the implant.

Objective: This paper aims to describe the biological interaction mechanisms of the molecules that promote total hip prosthesis loosening, the most frequent problem observed during the process.

Materials and methods: The authors conducted a literature search in the PubMed and Scopus databases for original articles and clinical cases with no filters by publication date. MeSH terms hip prosthesis loosening, aseptic loosening, cytokines, and hip arthroplasty failure were used. Data were extracted from 250 studies, of which 66 were representative for this review and were selected for writing purposes.

Results: The most representative molecules involved in hip prosthesis loosening are described, and the interactions between them are presented.

Conclusions: Enzymes and cytokines have been widely studied for four decades, although their interaction mechanisms are still misunderstood. In consequence, an interaction mechanism, which may be called “enzymes and cytokines disease” or “immune loosening”, is proposed.

Keywords: Hip Prosthesis; Hip Replacement Arthroplasty; Prosthesis Failure; Cytokines; Graft Rejection (MeSH).

| Resumen |

Introducción. Una de las causas más importantes de falla de la prótesis de cadera lo constituye el fenómeno de aflojamiento, el cual se relaciona con la liberación de enzimas mediada por citocinas y produce la lisis del hueso que soporta el implante.

Objetivo. Describir los mecanismos de interacción biológica de las moléculas promotoras del aflojamiento de la prótesis total de cadera que con mayor frecuencia están presentes en el proceso.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda de artículos originales y casos clínicos en las bases de datos PubMed y Scopus, sin límite de fecha de publicación, utilizando los términos MeSH “hip prosthesis loosening”, “aseptic loosening”, “cytokines” y “hip arthroplasty failure”. La extracción de datos se hizo mediante la lectura de 250 estudios, de los cuales se seleccionaron 66 para fines de redacción.

Resultados. Los autores describen las moléculas más representativas implicadas en el aflojamiento de la prótesis de cadera, además se presentan las interacciones entre ellas.

Conclusiones. Enzimas y citocinas han sido ampliamente estudiadas por cuatro décadas, aunque sus mecanismos de interacción son poco conocidos. Los autores proponen un mecanismo de interacción, proceso que podría denominarse “enfermedad de las enzimas y citocinas” o “aflojamiento inmunológico”.

Palabras clave: Prótesis de cadera; Artroplastia de reemplazo de cadera; Falla de prótesis; Citocinas; Rechazo de injerto (DeCS).

Pacheco-Martelo V, Roldán-Vasco S. Enzymes and cytokines disease in total hip arthroplasty: promoters of immune loosening. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):477-84. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61525>.

Pacheco-Martelo V, Roldán-Vasco S. [Enfermedad de las enzimas y citocinas en la artroplastia total de cadera: promotores en el aflojamiento inmunológico]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):477-84. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61525>.

Introduction

Total hip arthroplasty (THA) is an effective method to treat severe degenerative and post-traumatic diseases at the hip joint. However, THA sometimes fails due to prosthesis design, surgical technique, fixation method, early infections, or late aseptic loosening (AL). Besides, patients with such conditions need revision surgery, which leads to risk of complications and functionality problems. (1,2)

A tissue component with high concentration of monocytes-macrophages, fibroblasts, vascular endothelial cells, and polymorphonuclear neutrophils can be observed in loosened bone-

acetabular cup interfaces and pseudocapsular tissue. (3) Such cells induce osteolysis that appears as diffuse cortical emaciation (osteoclasts) or focal lesions (osteoblasts). Pain is frequent and caused mainly by the loosening process and not by infection. (4) Debris detachment (Figure 1) and subsequent biologic response lead to loosening.

This paper aims to describe the mechanisms of biological interaction of the molecules that promote total hip prosthesis loosening, specifically, interleukins, cathepsins, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases. Furthermore, a scheme of the biochemical loosening of the hip prosthesis is presented.



Figure 1. Hip replacement arthroplasties. Left: AL with dark periprosthetic tissue. Right: biomechanical loosening. Source: Document obtained during the conduct of the study.

Materials and methods

A comprehensive online search was performed in the PUBMED and SCOPUS databases. Only original articles and clinical cases were analyzed, whereas conference articles and surveys were excluded. The nature of the search implied an open filter for the initial publication date; the first article found dates back to 1979, while the latest publication date is June 2017. The search period ranged between 2015 and 2017. The language of the articles was limited to English and Spanish. The following MeSH terms were used for the search: [hip

prosthesis loosening] OR [aseptic loosening] OR [hip arthroplasty failure] AND [cytokines]. Only articles on the following subject areas were included: Medicine, Engineering, Biochemistry, Genetics, Molecular Biology, Materials Science, Immunology, Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics. Engineering-related documents included only reviews and book chapters. Eligibility criteria of life-sciences-related articles included studies carried out in human groups and murine models. Furthermore, only documents focused on the description of biological loosening and its relationship with mechanical events were included for qualitative synthesis (Figure 2).

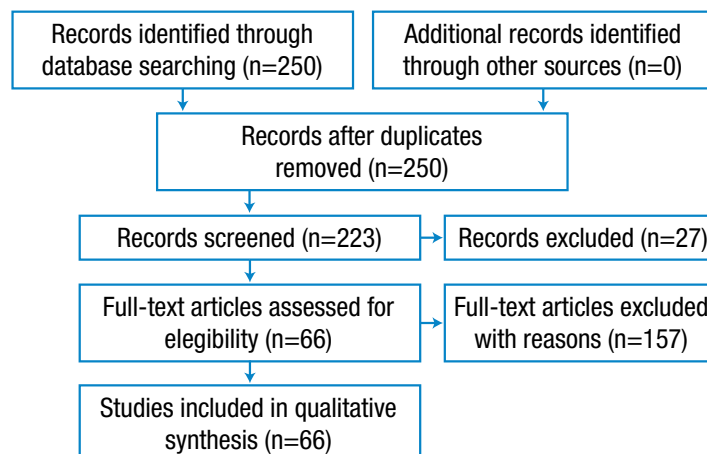


Figure 2. Flow diagram of the review. Source: Own elaboration adapted from (5).

Results

Effect of the material on THA performance

Charnley (6) showed that living bone could grow in contact with polymers such as polymethyl-methacrylate (PMMA). Block-PMMA is in contact with the bone for long periods without adverse reactions (7), but its particles induce a macrophage response followed by the formation of giant cells. This process is highly dependent on the size and amount of PMMA particles. Enzymes cannot degrade ingested PMMA, therefore, the material accumulates in the cells. The saturated cells die, thus producing chronic inflammation, necrosis, osteolysis, and implant loosening (Figure 3). Such process has been called “cement disease”, “prosthetic synovitis”, “detritus disease”, and even “no-cement disease”. (8,9)

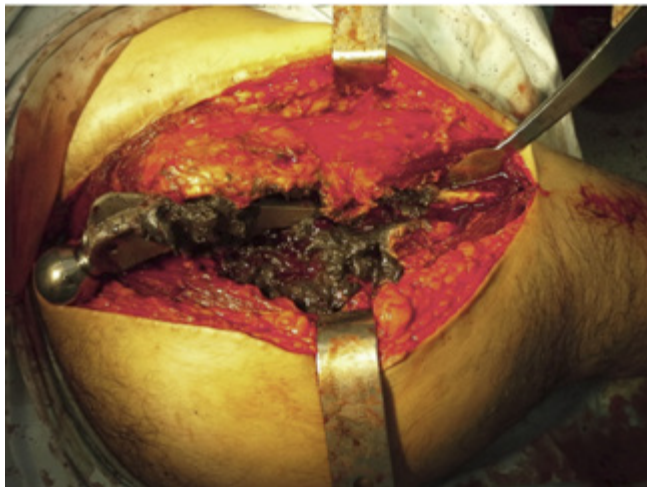


Figure 3. THA revision caused by AL (see the dark necrotic tissue). Source: Document obtained during the conduct of the study.

Since the 1960's, and until 1975, the most commonly used pair in THA was metal-metal, even though it produces high rates of loosening and sensitivity. The level of metallic particles in synovial fluid is higher in loose prosthesis than in well-fixed ones. (9) Since 1975, the metal-polyethylene pair has been used; however, polyethylene (PE) generates osteolysis with a high particle delivery rate. (10) In the 1980's, the metal-metal pair returned with a refurbished composition. Several authors reported an intrinsic connection between the progressive loosening of acetabular cups and PE wear. (11) This complication led to use ultra-high molecular weight PE (UHMWPE), highly cross-linked PE, and ceramic-ceramic pairs. (12)

Although metallic debris can induce cellular death, most of inflammatory mediator releases are caused by the stimulation of viable cells. Cellular response to polymeric, ceramic, and metallic particles has been studied in patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and avascular necrosis, all of them with THA. (8) The literature suggests that the process involves an inflammatory reaction and severe immune response against the material.

Molecules with an active role in loosening

Cathepsins

Cathepsins (proteolytic enzymes) are present in the synovial membrane. Cathepsin K (CTSK) is the predominant cysteine protease in bone turnover and it is mediated by osteoclasts. When the tissue-

implant interface is acidified by giant cells, CTSK activates, thus leading to dissociation of the hydroxyapatite from the periprosthetic cortical bone. This process is followed by the degradation of type I collagen. (13-16)

The production of CTSK and the receptor activator for nuclear factor κ B ligand (RANKL) increase when fibroblasts are stimulated by tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukins 1 β , 6 and 11, and vitamin D3. These molecules are involved in the genesis of periprosthetic collagen and bone destruction. (15)

The expression of CTSK in monocyte-macrophages is accompanied by in vitro resorption of carbonated calcium phosphates. In patients with loosened prosthesis, high collagen degradation is observed due to CTSK and metalloproteinase 13 activity. (14) Although the most studied cathepsin in AL is CTSK, other cathepsins, such as cathepsin G (CTSG), B, D, and L, are involved in the process.

CTSG is a modulator of inflammation and connective tissue remodeling. (3,17) This enzyme is located in the endocytic compartments of primary human B cells, myeloid dendritic cells, and murine microglial cells. (18) In loosened bone-acetabular cup interfaces and pseudocapsular tissue, CTSG is present in approximately 70% of monocytes-macrophages and in around 50% of fibroblasts. (3) However, the action mechanism is not completely understood.

In patients with AL, the prevalence of cathepsins B, D, and L at synovial periprosthetic interfaces, rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis is 100%, 62.14%, and 77.1%, respectively. (19)

Cytokines

Cytokines are low molecular weight proteins that act as mediators in natural immune processes such as regulation of lymphocyte functions, activation of inflammatory cells, and stimulation of hematopoiesis. During the natural immune process, cytokines are delivered by monocytes and macrophages. Cytokines (Table 1) include interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interleukins 1, 6 and 8 (IL-1, IL-6, IL-8). (20)

Interferon gamma (IFN- γ)

IFN- γ is the most important factor in the activation of macrophages; it acts as co-stimulator of other cytokines (IL-1, IL-6 and TNF- α) and surface molecules (21), and may activate the antigen-presenting cells, which become more efficient in presenting antigens. (22)

IFN- γ inhibits bone resorption and does not show concentration changes in membranes of cemented or cementless prostheses, with or without osteolysis. (23) Patients with moderate osteolysis have increased IFN- γ concentration in presence of metallic alloys in the femoral neck or head of the prosthesis. (19) Nevertheless, immune reaction depends not only on the concentration of metallic particles but also on ceramic or polymeric particles. For example, the presence of UHMWPE activates the NKT cells, which modulate the pro-inflammatory response of IFN- γ and the subsequent activation of M1 macrophages. This leads to tissue damage and periprosthetic osteolysis. (24)

Tumor necrosis factor- α (TNF- α)

TNFs are functionally related to IL-1, IL-6, and IL-8. (23) TNF- α has a key role during the inflammation process as it activates neutrophils, eosinophils and mononuclear phagocytes to eliminate bacteria. Furthermore, TNF- α is a powerful inducer of other cytokines and stimulates other phagocytes for the production of IL-1, IL-6 and IL-8. (2,20)

Table 1. Cytokines commonly found in bones.

Cytokine	Cell									Cellular target									Effect	
	Mononuclear phagocytes	Fibroblasts	Lymphocytes	T cells	Osteoblasts	Mast cells	Endothelial cells	Macrophages	Platelets	Natural Killer Cells [NK]	Osteoblasts	Osteoclasts	Endothelial cells	Neutrophils	T cells	B cells	Leukocytes	Mononuclear phagocytes	Formation	Resorption
IFN- γ	x	x	x							x	x	x								-
Antiviral, antiproliferative																				
TNF- α	x	x		x	x	x	x				x	x	x	x						+
Activator, inflammation, coagulation																				
IL-1		x	x		x	x	x	x			x	x	x		x	x			+	-
Co-stimulator, activation of inflammation and coagulation																				
IL-6	x	x		x	x	x	x				x	x			x	x			-	+
Co-stimulator																				
IL-8		x		x			x	x	x		x	x					x			+
Chemotaxis and activation																				
TGF- β		x		x	x		x	x			x	x			x			x	+	+/-
Inhibits activation and proliferation																				

+: promotion; -: inhibition; \pm : dependant on external factors.

Source: Own elaboration based on the data obtained in the study.

TNF- α is a potent promoter of bone and cartilage resorption that stimulates the proliferation of osteoclast progenitors, the decrease in collagen synthesis, and the activity of alkaline phosphatases in osteoblasts. (25) The lack of the TNF- α activity inhibits both osteoclast differentiation and osteolysis induced by wear debris (26,27).

TNF- α is found in fibroblasts and vascular endothelial cells of the periprosthetic tissue, but mainly in the macrophages of the surrounding areas with implant debris and in the synovial membrane of the interface tissue around the femoral stem. (28) The interaction mechanism at the molecular level is unclear. (29)

The TNF family includes RANKL, an activator that can be expressed in surfaces of myeloid progenitor cells, pre-osteoclasts, mature osteoclasts, and T and B lymphocytes. The RANKL/RANK complex is an important promoter of osteoclasts. Tissues with periprosthetic osteolysis are rich in both TNF- α and RANKL. (30-32)

Interleukins 1, 6, and 8 (IL-1, 6, and 8)

IL-1 was the first cytokine with a well-known function in bone resorption mediated by osteoclasts, and many studies have demonstrated its important role in HP loosening. An IL-1 blockade leads to partial inhibition of inflammation and differentiation of osteoclasts (33,34), while the presence of polymorphism in the IL-1 antagonist gene is frequently associated with AL. (35) The levels of RANKL, TNF- α and IL-1 β in plasma have an incremental pattern in patients with early loosening, in contrast to late loosening. (36)

IL-6 is produced by many kinds of cells, including macrophages, multipotent stem cells, osteoblasts, and mastocytes. (37) The effects of IL-6 on bones have been controversial, although most studies indicate that it stimulates the formation of osteoclasts and bone resorption through an increase in RANKL production. (38-40) IL-6 has a similar

behavior to IL-1 and TNF- α . These three cytokines can induce the production of one another and result in a synergistic response when they are added together to assay systems. (22,41,42) The release of IL-6 and PGE2 is increased by osteoblasts after the addition of IL-1, TNF- α , metallic particles, metallic ions and macrophages in vitro. (43)

In patients with femoral osteolysis, the presence of IL-6, IL-1 and TNF- α is notorious in the interfacial membranes around the HP. (44) A systemic increase in IL-6, IL-8 and IL-16 induces an accelerated inflammatory response with AL. (45) IL-6 and IL-8 could be the promoters of the final stage of osteolysis, whereas TNF- α and IL-1 do not have an important role at that stage. (46)

IL-8 is a mediator of inflammatory processes (20,22) that attaches mononuclear and polymorphonuclear cells to the inflammation site. This process enhances the release rate of degradative enzymes (e.g., collagenase), PGE-2, IL-1, and TNF- α . All of these molecules are frequently detected in revision surgeries. (47) IL-8 is produced by monocytes, T cells, fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes as a result of stimulation by IL-1 and TNF- α . IL-8 is found in periprosthetic tissue accompanied by TNF- α , transforming growth factor- β , IL-1, IL-6 and IL-11. (48) The amount of IL-8 in synovial fluid is higher in patients with replacement arthroplasty than in patients with primary arthroplasty. (47,49) In fact, IL-8 concentration in serum can serve as a marker for periprosthetic osteolysis. (50)

An important finding is that the concentration of IL-6 and IL-8 is higher in the synovial fluid of patients with THA replacement caused by AL compared to patients with HP fracture, who have a more significant concentration of the IL-1 isoform, IL-1 β . (42)

Different alloys can stimulate the production of interleukins (23) in different ways. For example, Ti-Al-V induces the release of IL-1 and IL-6, whereas the Co-Cr alloy does not. (24)

Transforming growth factor beta (TGF- β)

TGF- β is involved in healing-inflammation cascades (22) and inhibits bone resorption through the inhibition of differentiation and proliferation of osteoclast precursors. TGF- β affects osteoblasts and stimulates bone growth (23), although its action mechanism is not completely clear. The effect of TGF- β is unrelated to the use of a specific alloy or cement.

Patients with AL have a lower concentration of TGF- β 2 than those with permanent prosthesis. The latter present a higher concentration of this protein compared to patients with primary arthroplasty. (51)

Possibly, the mere presence of the implant leads to local release of TGF- β by the osteoblasts. The growth of low-quality bone could be related to an insufficient increase in TGF- β , as there is an inverse relation between the concentration of growth factors and the loosening rate. (51)

Prostaglandin E2 (PGE2)

The effect of PGE2 in HP loosening has been studied since the 1980's, when the presence of cells in the synovial bone-implant interface with high concentration of PGE2 and collagenases was proven. (52)

PGE2 is an important intracellular messenger in the osteolytic cascade produced by the presence of implant debris. (22) Similarly to IL-1, PGE2 is an important promoter of bone resorption through the stimulation of osteoclasts. However, at low concentrations, PGE2 inhibits bone resorption and the stimulation of osteoblasts. The release of PGE2 by osteoblasts increases when IL-1, TNF- α , metallic particles and ions are present. (43)

The release of PGE2 mediated by osteoblasts is favored by wrinkled surfaces (53), although some studies on the effects of the material composition are contradictory. (43,54) However, the role of PGE2 in the loosening of the HP is sufficiently supported by complex mechanisms that involve cytokines and matrix metalloproteinases. (55,56)

Matrix metalloproteinases (MMP)

A misbalance between MMPs and tissue inhibitors of MMPs (TIMPs) contributes to prosthetic loosening. (57) Nevertheless, the specific mechanism whereby these enzymes are controlled in the periprosthetic medium is unknown.

Interstitial MMPs like collagenases (MMP-1, MMP-13), gelatinases (MMP-2, MMP-9) and stromelysin (MMP-3) are involved in loosening processes through the degradation of components from the extracellular matrix. (55) Collagenases are primers of connective tissue remodeling that degrade type I and III collagen and facilitate bone resorption by removing the osteoid film from the calcified bone. (55)

In periprosthetic media, MMP-1 is found in monocytes-macrophages, fibroblasts, and vascular endothelial cells in both the interface of the bone-acetabular component and pseudocapsular tissue. MMP-8 is occasionally located in polymorphonuclear monocytes. MMP-2, MMP-3, and MMP-9 are found in cells located at the interface and pseudocapsular tissue (58), which demonstrates the role of MMP-1, 2, 3 and 9 in HP loosening.

Ex vivo assays have shown that TIMP-1 is found in periprosthetic tissue and fluid samples of loosened prosthesis. At low TIMP-1 concentrations, a high percentage of degradation of the synthetic substrate is observed, which leads to collagenolytic and gelatinolytic activity on the interface tissue. This explains the weakness of the periprosthetic connective tissue that results in HP loosening. (59)

Studies about the expression pattern of mRNA in different kinds of MMP show that the amount of MMPs is related to HP loosening.

This occurs because MMPs generate pathological degradation of the extracellular matrix and connective tissue around the prosthesis. (60) Furthermore, there is evidence that suggests that polymorphisms in the MMP-1 gen lead to HP loosening and can be associated with genetic predisposition. (61)

Discussion

HP loosening may be caused by biological, technical, or biomechanical factors. (62) Although the exact mechanism whereby the complete process occurs is not well-known, the most widely accepted hypothesis is that the sole presence of the foreign material leads to accumulation of macrophages in the periprosthetic tissue, which absorbs the wear debris of the prosthesis and cement.

The detritus activates the macrophages to produce proinflammatory cytokines, which are potent stimulators of bone resorption, through direct and indirect stimulation. Such cytokines stimulate local factors that increase the bone resorption rate. They also induce the production of pro-collagenases by connective tissue cells, thus activating osteoclasts. Osteolysis associated with HP loosening is produced by osteoclasts and enzymes (cytokines, growth factors and prostaglandins).

An abnormal immune response may destroy the periprosthetic tissue. When the immune system, endothelial cells, fibroblasts, osteoblasts, and osteoclasts are activated, they synthesize the cytokines involved in inflammatory and osteolytic processes. MMPs may also lead to the destruction of the periprosthetic tissue.

Although it is not possible to establish a deterministic model for the release of the abovementioned proteins, there is a general mechanism in which the cytokines and other molecules interact due to prosthesis loosening. This mechanism presents biochemical cascades with positive and negative feedback (Figure 4).

There are potential treatments for AL that include biochemical agents such as bisphosphonates (e.g., calcium alendronate, risedronate and zoledronic acid) that inhibit bone resorption and interact with mature osteoclasts. Likewise, RANKL antagonists, such as Denosumab, prevent bone resorption. The difference with bisphosphonates is that RANKL antagonists have the unique ability to inhibit directly the formation, activation and survival of osteoclasts. (63)

Additionally, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), like celecoxib, are used against rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The anti-inflammatory antagonists of cytokines, such as TNF antagonists (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, and Anakinra), are used for psoriatic and rheumatoid arthritis, and have the potential to prevent the dramatic outcome of HP loosening.

The problem of using antagonists and anti-inflammatory drugs is their immune-suppressor effect. However, this does not hold true for RANKL antagonists. Because of this and their high specificity, RANKL antagonists are the best candidates for non-surgical treatment of patients with loosened HP. (63) Another possible strategy to avoid the loosening process could be applied on primary THA: introducing antibiotics and NSAIDs in the bone cement. (64)

The molecules that have been studied as possible biomarkers are IL-1, IL-6 and IL-8. All of them have shown important activity in serum and synovial liquid, although more studies are needed to demonstrate their capacity. (42,65,66)

Another possible treatment against prosthesis loosening is gene therapy. Although studies are limited and preliminary, certain polymorphisms that predispose to loosening have been detected. (61,67) Furthermore, genetic markers of inflammatory proteins involved in loosening are associated with those polymorphisms.

9. Pacheco V, Roldán S. Metalurgia en Prótesis Total de Cadera. In: Artroplastia Total de Cadera. Bogotá D.C.: Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología; 2012. p. 343-70.
10. Dumbleton JH, Manley MT. Metal-on-Metal Total Hip Replacement. *J Arthroplasty*. 2005;20(2):174-88.
11. Wroblewski BM. Direction and rate of socket wear in Charnley low-friction arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67(5):757-61.
12. Reynolds SE, Malkani AL, Ramakrishnan R, Yakkanti MR. Wear Analysis of First-Generation Highly Cross-Linked Polyethylene in Primary Total Hip Arthroplasty: An Average 9-Year Follow-Up. *J Arthroplasty*. 2012;27(6):1064-8. <http://doi.org/f32rdv>.
13. Troen BR. The role of cathepsin K in normal bone resorption. *Drug News Perspect*. 2004;17(1):19-28. <http://doi.org/c7mh7m>.
14. Ma GF, Ali A, Verzijl N, Hanemaaijer R, TeKoppele J, Konttinen YT, et al. Increased collagen degradation around loosened total hip replacement implants. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2928-33. <http://doi.org/d6f6pr>.
15. Li Z, Hou WS, Brömme D. Collagenolytic activity of cathepsin K is specifically modulated by cartilage-resident chondroitin sulfates. *Biochemistry*. 2000;39(3):529-36. <http://doi.org/bs62rv>.
16. Konttinen YT, Takagi M, Mandelin J, Lassus J, Salo J, Ainola M, et al. Acid attack and cathepsin K in bone resorption around total hip replacement prosthesis. *J Bone Miner Res*. 2001;16(10):1780-6. <http://doi.org/c8f49g>.
17. Takagi M. Neutral proteinases and their inhibitors in the loosening of total hip prostheses. *Acta Orthop Scand*. 1996;67(Suppl 271):3-29. <http://doi.org/fjnpq5>.
18. Stoeckle C, Sommandas V, Adamopoulou E, Belisle K, Schiekofer S, Melms A, et al. Cathepsin G is differentially expressed in primary human antigen-presenting cells. *Cell Immunol*. 2009;255(1-2):41-5. <http://doi.org/cbksw2>.
19. Kido A, Pap G, Kawate K, Roessner A, Takakura Y. Disease-specific expression patterns of proteases in synovial tissues. *Pathol Res Pract*. 2007;203(6):451-6. <http://doi.org/cpm5tp>.
20. Silver FH, Christians DL. Biomaterial Science and Biocompatibility. New York: Springer; 1999.
21. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs JJ. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2008;3(1):6. <http://doi.org/bgtrqs>.
22. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. Biomaterials Science. 2nd ed. Academic Press; 2004.
23. Konttinen YT, Xu JW, Päätilä H, Imai S, Waris V, Li TF, et al. Cytokines in aseptic loosening of total hip replacement. *Curr Orthop*. 1997;11(1):40-7. <http://doi.org/fjp4ng>.
24. Lin TH, Kao S, Sato T, Pajarinen J, Zhang R, Loi F, et al. Exposure of polyethylene particles induces interferon- γ expression in a natural killer T lymphocyte and dendritic cell coculture system in vitro: A preliminary study. *J Biomed Mater Res A*. 2015;103(1):71-5. <http://doi.org/cn2h>.
25. Kuroki T, Shingu M, Koshihara Y, Nobunaga M. Effects of cytokines on alkaline phosphatase and osteocalcin production, calcification and calcium release by human osteoblastic cells. *Br J Rheumatol*. 1994;33(3):224-30. <http://doi.org/bsvt64>.
26. Childs LM, Goater JJ, O'Keefe RJ, Schwarz EM. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha gene therapy on wear debris-induced osteolysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(12):1789-97. <http://doi.org/cn2j>.
27. Childs LM, Goater JJ, O'Keefe RJ, Schwarz EM. Efficacy of etanercept for wear debris-induced osteolysis. *J Bone Miner Res*. 2001;16(2):338-47. <http://doi.org/d35zv7>.
28. Xu JW, Konttinen YT, Lassus J, Natah S, Ceponis A, Solovieva S, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in loosening of total hip replacement (THR). *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(6):643-8.
29. Chaganti RK, Purdue E, Sulco TP, Mandl LA. Elevation of serum tumor necrosis factor α in patients with periprosthetic osteolysis: a case-control study. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(2):584-9. <http://doi.org/f5q7qc>.
30. Tsangari H, Findlay DM, Kuliwaba JS, Atkins GJ, Fazzalari NL. Increased expression of IL-6 and RANK mRNA in human trabecular bone from fragility fracture of the femoral neck. *Bone*. 2004;35(1):334-42. <http://doi.org/dznd8b>.
31. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lee SS, Hou SM. Over-expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL), inflammatory cytokines, and chemokines in periprosthetic osteolysis of loosened total hip arthroplasty. *Biomaterials*. 2010;31(1):77-82. <http://doi.org/cf4mcs>.
32. Veigl D, Niederlová J, Krystůfková O. Periprosthetic osteolysis and its association with RANKL expression. *Physiol Res*. 2007;56(4):455-62.
33. Epstein NJ, Warme BA, Spanogle J, Ma T, Bragg B, Smith RL, et al. Interleukin-1 modulates periprosthetic tissue formation in an intramedullary model of particle-induced inflammation. *J Orthop Res*. 2005;23(3):501-10. <http://doi.org/cbsx5z>.
34. Yang SY, Wu B, Mayton L, Mukherjee P, Robbins PD, Evans CH, et al. Protective effects of IL-1Ra or vIL-10 gene transfer on a murine model of wear debris-induced osteolysis. *Gene Ther*. 2004;11(5):483-91. <http://doi.org/bd8tf7>.
35. Gordon A, Kiss-Toth E, Stockley I, Eastell R, Wilkinson JM. Polymorphisms in the interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 genes affect risk of osteolysis in patients with total hip arthroplasty. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3157-65. <http://doi.org/fng5sm>.
36. He T, Wu W, Huang Y, Zhang X, Tang T, Dai K. Multiple biomarkers analysis for the early detection of prosthetic aseptic loosening of hip arthroplasty. *Int Orthop*. 2013;37(6):1025-31. <http://doi.org/f4zqjg>.
37. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating Interleukin 6 Levels, Blood Pressure, and Insulin Sensitivity in Apparently Healthy Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1154-9. <http://doi.org/cn2k>.
38. Loria MP, Dambra P, Moretti B, Patella V, Capuzzimati L, Cavallo E, et al. Role of cytokines in gonarthrosis and knee prosthesis aseptic loosening. *J Orthop Sci*. 2004;9(3):274-9. <http://doi.org/dfd3bp>.
39. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, Tamura T, Wada S, Findlay DM, et al. Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors. *J Exp Med*. 1995;182(5):1461-8. <http://doi.org/cqq8qd>.
40. Ragab AA, Nalepka JL, Bi Y, Greenfield EM. Cytokines synergistically induce osteoclast differentiation: support by immortalized or normal calvarial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;283(3):C679-87. <http://doi.org/cn2m>.
41. Taki N, Tatro JM, Lowe R, Goldberg VM, Greenfield EM. Comparison of the roles of IL-1, IL-6, and TNFalpha in cell culture and murine models of aseptic loosening. *Bone*. 2007;40(5):1276-83. <http://doi.org/d27wm3>.
42. Beraudi A, Stea S, Cremonini S, Visentin M, Toni A. Assessment of five interleukins in human synovial fluid as possible markers for aseptic loosening of hip arthroplasty. *Artif Organs*. 2009;33(7):538-43. <http://doi.org/dpxnft>.
43. Schmidt C, Steinbach G, Decking R, Claes LE, Ignatius AA. IL-6 and PGE2 release by human osteoblasts on implant materials. *Biomaterials*. 2003;24(23):4191-6. <http://doi.org/cgwbvj>.
44. Chiba J, Rubash HE, Kim KJ, Iwaki Y. The characterization of cytokines in the interface tissue obtained from failed cementless total hip arthroplasty with and without femoral osteolysis. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;300:304-12. <http://doi.org/ccm4ws>.
45. Reikeras O, Borgen P, Reseland JE, Lyngstadaas SP. Changes in serum cytokines in response to musculoskeletal surgical trauma. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):128. <http://doi.org/f5xn9p>.

46. Shanbhag AS, Kaufman AM, Hayata K, Rubash HE. Assessing osteolysis with use of high-throughput protein chips. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(5):1081-9. <http://doi.org/drx7pp>.
47. Sabokbar A, Rushton N. Role of inflammatory mediators and adhesion molecules in the pathogenesis of aseptic loosening in total hip arthroplasties. *J Arthroplasty.* 1995;10(6):810-6. <http://doi.org/c8msev>.
48. Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials.* 2005;26(11):1271-86. <http://doi.org/fbg7db>.
49. Lassus J, Waris V, Xu JW, Li TF, Hao J, Nietosvaara Y, *et al.* Increased interleukin-8 (IL-8) expression is related to aseptic loosening of total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(5-6):328-32. <http://doi.org/dzxxgp>.
50. Tanaka R, Yasunaga Y, Hisatome T, Yamasaki T, Iwamori H, Ochi M. Serum interleukin 8 levels correlate with synovial fluid levels in patients with aseptic loosening of hip prosthesis. *J Arthroplasty.* 2005;20(8):1049-54. <http://doi.org/fwxbv>.
51. Cenni E, Savarino L, Antonioli D, Pellacani A, Giunti A, Baldini N. Plasma levels of platelet-derived growth factor BB and transforming growth factor in patients with failed hip prostheses. *Acta Orthop.* 2005;76(1):61-6. <http://doi.org/d3rrgd>.
52. Goldring SR, Schiller AL, Roelke M, Rourke CM, O'Neil DA, Harris WH. The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65(5):575-84. <http://doi.org/cn25>.
53. Lincks J, Boyan BD, Blanchard CR, Lohmann CH, Liu Y, Cochran DL, *et al.* Response of MG63 osteoblast-like cells to titanium and titanium alloy is dependent on surface roughness and composition. *Biomaterials.* 1998;19(23):2219-32. <http://doi.org/b8zx97>.
54. Haynes DR, Rogers SD, Hay S, Pearcy MJ, Howie DW. The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(6):825-34. <http://doi.org/cn26>.
55. Syggelos SA, Giannopoulou E, Gouvousis PA, Andonopoulos AP, Aletras AJ, Panagiotopoulos E. In vitro effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cytokine, prostanoïd and matrix metalloproteinase production by interface membranes from loose hip or knee endoprotheses. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(5):531-42. <http://doi.org/dkhrpf>.
56. Abu-Amer Y, Darwech I, Clohisy JC. Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(Suppl 1):S6. <http://doi.org/b92j7f>.
57. Luo L, Petit A, Antoniou J, Zukor DJ, Huk OL, Liu RC, *et al.* Effect of cobalt and chromium ions on MMP-1, TIMP-1, and TNF-alpha gene expression in human U937 macrophages: a role for tyrosine kinases. *Biomaterials.* 2005;26(28):5587-93. <http://doi.org/fj4crc>.
58. Yokohama Y, Matsumoto T, Hirakawa M, Kuroki Y, Fujimoto N, Imai K, *et al.* Production of matrix metalloproteinases at the bone-implant interface in loose total hip replacements. *Lab Invest.* 1995;73(6):899-911.
59. Takagi M, Kontinen YT, Kempainen P, Sorsa T, Tschesche H, Bläser J, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase 1, collagenolytic and gelatinolytic activity in loose hip endoprotheses. *J Rheumatol.* 1995;22(12):2285-90.
60. Takei I, Takagi M, Santavirta S, Ida H, Ishii M, Ogino T, *et al.* Messenger ribonucleic acid expression of 16 matrix metalloproteinases in bone-implant interface tissues of loose artificial hip joints. *J Biomed Mater Res.* 2000;52(4):613-20. <http://doi.org/ccgbck>.
61. Godoy-Santos AL, D'Elia CO, Teixeira WJ, Cabrita HB, Camanho GL. Aseptic loosening of total hip arthroplasty: preliminary genetic investigation. *J Arthroplasty.* 2009;24(2):297-302. <http://doi.org/bghs9z>.
62. Pacheco V, Shelley P, Wroblewski BM. Mechanical loosening of the stem in Charnley arthroplasties. Identification of the "at risk" factors. *J Bone Joint Surg Br.* 1988;70-B(4):596-9. <http://doi.org/cn29>.
63. Schwarz EM. What potential biologic treatments are available for osteolysis? *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16(Suppl 1):S72-5. <http://doi.org/cn3b>.
64. Lopreite FA, Garabano G, Nazur G, Mana-Pastrián D, del Sel H. El cementado y su posible relación con la infección aguda en las artroplastias totales de cadera. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2012 [cited 2015 Jul 8];77(1):45-51. Available from: <https://goo.gl/gp8Kbv>.
65. Mertens MT, Singh JA. Biomarkers in arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J.* 2011;5:92-105. <http://doi.org/bbxt3h>.
66. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, *et al.* Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One.* 2014;9(2):e89045. <http://doi.org/f5zkk6>.
67. Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review. *Br Med Bull.* 2012;101(1):39-55. <http://doi.org/cn3c>.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.58517>

Amplificación vocal en el ámbito ocupacional educativo: una revisión de la literatura

Voice amplification in the education field: a literature review

Recibido: 21/06/2016. Aceptado: 13/06/2017.

Ángela Patricia Atará-Piraquive¹ • Luisa Fernanda Ángel-Gordillo¹¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de la Comunicación Humana - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Ángela Patricia Atará-Piraquive. Departamento de la Comunicación Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio: 471, oficina: 524. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15079. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: apatarap@unal.edu.co.

| Resumen |

Introducción. La amplificación vocal se ha utilizado como una herramienta para prevenir desórdenes de voz en profesores.

Objetivos. Conocer los cambios reportados sobre el comportamiento vocal cuando los profesores utilizan sistemas de amplificación vocal y hacer una comparación entre el antes y el después de su uso.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión de artículos en cuatro bases de datos y se seleccionaron 11 bajo criterios de inclusión y exclusión: 3 presentaron un nivel de evidencia IIb, mientras que 8, IV. Se analizó la información de los artículos para recolectar datos sobre los efectos en el comportamiento vocal a nivel perceptivo y acústico frente al uso de amplificación vocal.

Resultados. Los participantes tuvieron una reducción en la intensidad y en la frecuencia fundamental con mayores efectos en la población sin desorden de voz. Hubo una disminución significativa de la dosis de distancia a diferencia de la dosis de ciclo. En los cuestionarios se infirió un descenso en síntomas, reducción de la carga vocal y mejora en la comunicación.

Conclusión. Los amplificadores de voz sirven para prevenir trastornos de la voz. Investigaciones futuras deberán manejar un rigor investigativo en los niveles de evidencia y un diseño de estudio que permita obtener resultados consistentes en diferentes usuarios de la voz.

Palabras clave: Amplificadores electrónicos; Grupos profesionales; Prevención primaria; Voz (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Voice amplifiers have been used as tools to prevent voice disorders in teachers.

Objectives: To know reported changes in vocal behavior when teachers use voice amplification systems and to make a comparison before and after their use.

Materials and methods: A review of articles was carried out in four databases and 11 were selected following inclusion and exclusion criteria; the level of evidence was IIb in 3 of them and IV in 8. The information of the articles was analyzed to collect data on the effects on perceptual and acoustic vocal behavior versus the use of voice amplification.

Results: The participants showed a decrease in the intensity and fundamental frequency, with greater effects on the population without a speech disorder. There was a significant decrease in the distance dose as opposed to the cycle dose. A decrease in symptoms was inferred from the questionnaires, as well as a reduction of vocal load and improvement in communication.

Conclusion: Voice amplifiers are a tool for preventing voice disorders. Future research should be more rigorous regarding the levels of evidence and include a study design that allows obtaining consistent results in different voice users.

Keywords: Amplifiers, Electronic; Occupational Groups; Primary Prevention; Voice (MeSH).

Atará-Piraquive AP, Ángel-Gordillo LF. Amplificación vocal en el ámbito ocupacional educativo: una revisión de la literatura. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):485-93. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.58517>.

Atará-Piraquive AP, Ángel-Gordillo LF. [Voice amplification in the education field: a literature review]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):485-93. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.58517>.

Introducción

Un usuario de voz ocupacional o profesional es alguien cuya voz es esencial para su trabajo. La salud ocupacional en la voz es cada vez más importante en la medida que muchas personas dependen de sus voces para hacer su trabajo (1); en esto no solo se ven involucrados actores y cantantes, sino también políticos, abogados, clérigos, operadores telefónicos, profesores, entre otros (2). Estas personas dependen de un alto nivel de resistencia vocal o cualidad de la voz en el entorno laboral (3) y están expuestos a diversos factores de carga vocal (4). Ciertos comportamientos fonotraumáticos pueden incluir uso prolongado de la voz sin tiempo para descansar y recuperarse (5), hablar en lugares con mala acústica o con presencia de ruido de fondo alto, uso prolongado de la voz a intensidad alta (6-11) y frecuencia fundamental (F_0) elevada (6), lo que resulta en una mayor carga (12) o desgaste vocal (13).

Los profesores, como usuarios de voz ocupacional, parecen ser más propensos a tener sobredosis de vibración, lo cual contribuye a ciclos de lesión vocal-reparación de tejidos y la subsiguiente mutación de voz asociada a presencia de síntomas vocales (14,15). Un uso de la voz a alta intensidad aumenta la carga mecánica de las membranas mucosas (14), por lo que para mantener una producción vocal afinada se genera un consumo de energía (16) que influye en el rendimiento vocal. En presencia de ruido, las personas elevan la intensidad vocal para automonitorear sus voces, a esto se le conoce como efecto Lombard (17) y, a su vez, ocasiona un incremento en la F_0 (18).

El estudio de Yiu & Yip (19) demostró que el efecto Lombard se observaba cuando el ruido de fondo aumentaba a más de 60dB, intensidad comparable a la de los salones de clases. El ruido ambiental excesivo en las aulas ha llevado a algunos maestros a seguir las recomendaciones de usar la amplificación vocal (AV) para disminuir la sobrecarga fonatoria y evitar comportamientos fonotraumáticos (20,21).

La AV permite el aumento de la intensidad en decibeles (dB) y, de esta forma, alcanzar un nivel de sonoridad apropiado para el discurso comunicativo. Dos enfoques populares para proporcionar AV en las aulas de clases incluyen el sistema de frecuencia modulada (FM) de campo sonoro y los amplificadores de voz portátiles.

Los sistemas FM de campo sonoro detectan la voz del hablante utilizando un micrófono inalámbrico, normalmente situado a menos de 3 o 4 pulgadas (7.62-10.1 cm) de la boca del hablante. Así, la voz del hablante se convierte en una señal eléctrica que se transmite por una frecuencia portadora de FM a un receptor; la señal se amplifica, se transduce en una forma de onda acústica y se transmite a través de uno o más altavoces (22).

Los sistemas de AV portátil aseguran hasta 15dB de ganancia nominal antes de que se produzca la “retroalimentación” (12). Estos cuentan con una unidad amplificadora, un micrófono de diadema y un altavoz recargable que proporciona hasta 14 horas de uso. Por lo general, la unidad amplificadora se coloca en la parte delantera de la cintura con una banda ajustable y se conecta con el micrófono de diadema, el cual recibe el sonido de forma unidireccional por el hablante y luego es amplificado. La AV portátil se utiliza en diferentes situaciones laborales y es menos afectada por las condiciones acústicas-ambientales en comparación con los sistemas FM estacionarios, los cuales requieren una reverberación ambiental baja. Por el contrario, la calidad de sonido y ganancia de la amplificación es menor en la AV portátil (23). Pese a lo anterior, poco se conoce acerca de los comportamientos vocales de quienes utilizan estos dispositivos comparando un antes y después del uso.

El objetivo de esta revisión se centra en conocer los efectos del sistema de AV sobre el comportamiento vocal en profesores. En consecuencia, se formula la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los efectos perceptivos y acústicos en profesores que usan dispositivos de

amplificación vocal? Para esto se realiza una revisión de la literatura de lo reportado en la literatura acerca de la AV en usuarios de voz incluidos en entornos laborales educativos. En consecuencia, la hipótesis investigativa considera la AV como una estrategia para reducir la carga vocal y la dosis de vibración tal como lo expone Dejonckere (24) en usuarios de voz ocupacional.

Materiales y métodos

Búsqueda de literatura

Se ejecutó una búsqueda de artículos investigativos en las bases de datos PubMed, Embase, EBSCO y ScienceDirect. Además, se incluyeron publicaciones del Journal of Educational Audiology proveniente de la Educational Audiology Association para la consolidación de la revisión. En la búsqueda se incluyeron términos MeSH como “Voice” y “Amplifiers” y otros complementarios relacionados o excluyentes. Se empleó una clave booleana para los respectivos buscadores de las bases de datos y se eligió la opción de “journals”. Asimismo se efectuaron restricciones para el periodo 1996-2013 y para la selección del idioma inglés. Como resultado se obtuvo la siguiente combinación y conectores claves:

ScienceDirect: (Voice Amplifiers AND Teachers) OR (Voice Amplification AND Teachers) OR (Sound-Field Amplification System AND Teachers) OR (Portable Amplification AND Teachers) AND NOT (Hearing Aid). Nota: Se debe utilizar la opción “Expert Search”

EBSCO y PubMed: (Voice Amplifiers AND Teachers) OR (Voice Amplification* AND Teachers) OR (Sound-Field Amplification System AND Teachers) OR (Portable Amplification AND Teachers) NOT (Hearing Aid).

Embase: voice AND amplifiers AND teachers OR ‘sound field’ AND amplification* AND system AND teachers OR portable AND amplification AND teachers NOT Hearing NOT Aid.

Por otro lado, se realizó una búsqueda manual en the Journal of Educational Audiology, la cual no está incluida en las bases de datos. Se mantuvieron las palabras claves de búsqueda relacionadas con la AV y, al finalizar, se completó el proceso con una revisión directa de las referencias citadas de los artículos encontrados en las bases de datos para identificar estudios que pudieran haberse omitido en la búsqueda inicial.

Para evitar la duplicación de artículos en las bases de datos, se manejó una herramienta denominada “Ulrich’s™ Serials Analysis System”, la cual identificó cuáles revistas estaban contenidas en cada una de las bases de datos y en consecuencia depuró la búsqueda.

Selección del estudio

Como criterios de inclusión se planteó que las investigaciones, como mínimo, fueran estudios experimentales (analíticos) o cuasiexperimentales donde se utilizara la AV como intervención en los participantes; que la población fuera usuaria de voz en entornos laborales educativos; que las investigaciones reportaran un instrumento de medición o herramienta para evaluar los cambios del comportamiento vocal con el uso de la AV, y que los artículos estuvieran publicados en revistas científicas. Frente a criterios de exclusión se planteó que no debían ser estudios de revisión narrativa u opiniones de expertos y que la AV no debía centrarse en los beneficios de los estudiantes de clase o niños con pérdida auditiva.

La búsqueda investigativa inició con los términos de búsqueda mencionados, después se realizó una revisión del título y del *abstract*. Se seleccionaron los artículos para una revisión completa textual

teniendo presente los criterios de inclusión y exclusión ya señalados; una vez elegidos los artículos, se evaluó su nivel de evidencia (clasificación de los niveles de evidencia de Oxford -OCEBM-) y se extrajeron los datos. De esta manera, se identificaron 365 artículos

potenciales durante la búsqueda, de los cuales se escogieron 17 mediante la revisión del título y del *abstract*. La revisión completa permitió seleccionar 11 artículos (12,23,25-33), los cuales se publicaron entre 1999 y 2013 como se puede observar en la Figura 1.

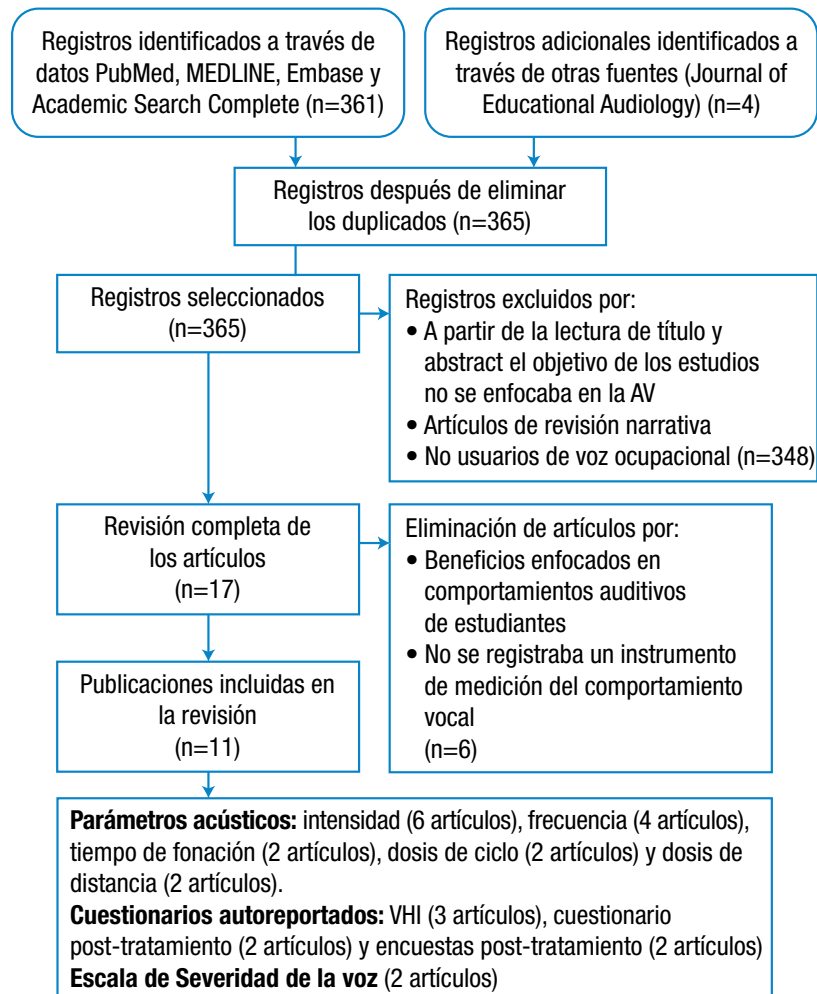


Figura 1. Diagrama de los resultados del proceso metodológico.
Fuente: Elaboración con base en Stovold *et al.* (34).

Extracción de datos

De los artículos de investigación seleccionados se extrajo primer autor, país, año del estudio, población de estudio, tamaño de la muestra, objetivo, metodología, conclusión, tipo de estudio y nivel de evidencia. La información proveniente de las investigaciones se agrupó en parámetros acústicos. Asimismo, se extrajo información de los cuestionarios autoreportados y se presentó una escala de severidad de la voz realizada para cualificar el estado vocal. Todo lo anterior permitió, mediante las medidas acústicas y perceptivas, realizar una comparación entre el antes y después del comportamiento vocal con el uso de dispositivo de AV.

Durante la extracción de los datos, los 11 artículos se agruparon según los parámetros acústicos: 6 reportaron *intensidad vocal*, 4 reportaron F_0 y 2 reportaron *tiempo de fonación*, *dosis de ciclo* y *dosis de distancia*. En cuanto a los Cuestionarios Autoreportados: 3 emplearon el *Cuestionario Índice de Discapacidad Vocal* (VHI) y 2 usaron *cuestionarios y encuestas post tratamiento*. Por último, 2 artículos aplicaron la *escala de Severidad de la Voz* (Figura 1).

Para calificar la evidencia de estas publicaciones se emplearon los criterios de las clasificaciones de los niveles de evidencia de Oxford de 2009 y 2011. Dicha clasificación se caracteriza por valorar la evidencia según el área temática o escenario clínico y el tipo de estudio involucrado al problema clínico en cuestión. En este caso, se considera como escenario clínico de tratamiento la AV y el respectivo diseño del estudio. La clasificación cuenta con cinco niveles de evidencia y subdivisiones entre a, b o c, según la calidad del estudio, donde 1 representa un nivel de evidencia mayor y 5 una menor evidencia. De esta manera, 3 de los 11 artículos presentan un nivel de evidencia IIb clasificados como ensayos clínicos de baja calidad, pues no especifican el método de asignación aleatoria o no utilizan el método más apropiado, además de presentar un tamaño de muestra reducido; 8 de los artículos tienen una evidencia IV, representada en estudios con participantes de características similares, expuestos a un tratamiento pero sin grupo control y sin aleatorización en el reclutamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Nivel de evidencia de las publicaciones.

Estudio	Población de estudio	Tamaño de muestra		Nivel de evidencia	Tipo de estudio
		Grupo experimental	Grupo control		
Bovo <i>et al.</i> (23) Italia, 2013	40 Profesoras de primaria con empleo a tiempo completo (22h/semana)	AV: 20	20	IIB	Ensayo clínico aleatorizado
Gaskill <i>et al.</i> (33) EE. UU., 2012	2 Profesoras de escuelas primarias, con y sin historial de quejas vocales, cerca de 30 años de experiencia	AV: 2	-	IV	Sujeto único
Morrow & Connor (32) EE. UU., 2011	7 profesores de música de primaria sin historia de lesiones en los pliegues vocales o cirugías laringeas o traumas	AV: 6 M 1H	-	IV	Grupo único
Edwards & Feun (31) EE. UU., 2005	4 profesores de escuelas de 28 distritos escolares en Oakland	AV:52	-	IV	Grupo único
Roy <i>et al.</i> (30) EE. UU., 2003	64 profesores de primaria y secundaria, quienes presentaron dificultades en la voz o han tenido problemas regulares en el pasado	AV 25; TR 19; ER: 20	-	IIB	Ensayo clínico aleatorizado sin control
Roy <i>et al.</i> (12) EE. UU., 2002	44 Profesores de primaria y secundaria con historia de problemas de voz en el último año sin tratamiento con un promedio de experiencia de 13 años (37 M y 7 H).	HV:15; AV: 15	14	IIB	Ensayo clínico aleatorizado
McCormick & Roy (27) EE. UU., 2002	8 estudiantes y 2 miembros del departamento de desórdenes comunicativos de la Universidad de Utah nativos americanos sin historia de problema de habla audición y voz	AV: 7M 3H	-	IV	Grupo único
Jónsdóttir <i>et al.</i> (29) Islandia, 2002	5 profesores de Islandia (41-63 años) de enseñanza escuela básica (curso sexto y universidad) con experiencia docente (10-31 años), no fumadores, quienes sufrieron de múltiples síntomas vocales	AV: 5M	-	IV	Grupo único
Jónsdóttir (28) Islandia, 2002	33 profesores y 791 estudiantes de tres escuelas primarias (6-15 años), 6 colegios de bachillerato (16-20 años) y 1 universidad (>20 años)	AV: 33	-	IV	Grupo único
Jónsdóttir <i>et al.</i> (26) Islandia, 2001	5 profesores no fumadores, con experiencia de 22 años y con historia de síntomas vocales	AV: 3M 2H	-	IV	Grupo único
Sapienza <i>et al.</i> (25) EE. UU., 1999	10 profesores adultos con 3 años mínimos de experiencia, sin historia de problemas de voz, sin pérdida auditiva, sin dificultades articulatorias, sin enfermedades respiratorias y nativos americanos	AV: 6H 4M	-	IV	Grupo único

M: mujer; H: hombre; HV: grupo de higiene vocal; AV: grupo de amplificación; TR: grupo terapia resonante; ER: grupo entrenamiento respiratorio. Grupo experimental: Usuarios de voz ocupacional quienes recibieron tratamiento vocal (incluye amplificación vocal, higiene vocal, terapia resonante o entrenamiento respiratorio). Grupo control: Usuarios de voz ocupacional quienes no recibieron ningún tratamiento vocal.

Fuente: Elaboración propia.

Resultados

A continuación, se presentan en detalle los hallazgos de los parámetros analizados frente a los efectos a nivel acústico: *intensidad vocal*, F_0 , *tiempo de fonación*, *dosis de ciclo* y *dosis de distancia*. Asimismo se analiza el tamaño del efecto, los Cuestionarios Autoreportados VHI y de severidad de la voz y los cuestionarios y encuestas post tratamiento.

Intensidad vocal

La Tabla 2 resume los resultados de seis estudios que realizaron una comparación de la intensidad vocal de los participantes antes del uso de amplificadores o pre-amplificados (Pre-A), durante la amplificación (A) y, en algunos casos, después de retirar la amplificación o post-amplificados (Post-A). Los equipos de AV utilizados fueron ChatterVox®, SHURE y Anchor y los resultados mostraron una reducción de la intensidad vocal en ambos grupos de participantes con y sin historia de desorden de voz entre la Pre-A y la A. Para los

participantes sin historia de desorden de voz se observa una disminución desde 2.42dB (25) a 7dB (32), mientras que los participantes con desorden de voz tienen una reducción desde 0.7dB (29) a 10dB (33). En ambos grupos se observaron resultados estadísticamente significativos frente a uso de la AV con el valor de p mediante el uso de la prueba t de student.

Frecuencia fundamental

En la Tabla 2 se muestran los resultados de cuatro investigaciones que informan los datos Pre-A, A y Post-A para la F_0 de los participantes. En las mujeres con historia de desorden de voz se observa una disminución de la F_0 que oscila entre 5.7Hz (29) y 8.6Hz (26), mientras que los hombres con historia de desorden de voz presentan un descenso de 11.3Hz (26). Así mismo, el estudio de Morrow *et al.* (32) presenta una disminución promedio en los participantes de 23Hz. Para este parámetro, la mayoría de los estudios presentan una significancia estadística en los resultados Post-A en comparación con el Pre-A representado en el valor de p mediante la prueba t de student.

Tiempo de fonación

Es el tiempo acumulado de vibración de las cuerdas vocales y puede ser del 30% durante un día de trabajo de los profesores (15); este se presenta en la Tabla 2, donde los participantes sin desorden de voz tienen un aumento de 84 min y aquellos con historia de desorden de voz incrementan el tiempo alrededor de 217.8 min según Gaskill *et al.* (33) o, al contrario, registran una reducción de 21.14 min según Morrow *et al.* (32); ambos con resultados estadísticamente significativos según la prueba utilizada de los rangos con signo de Wilcoxon pre y post tratamiento.

Dosis de ciclo

Es el número total de ciclos glotales realizados por las cuerdas vocales e implica un cálculo integral que incluye el tiempo y la F_0 de la fonación total (35). Dos investigaciones expuestas en la Tabla 2 reportan resultados referidos a las dosis de ciclo. De este modo, mientras que

en Gaskill *et al.* (33) algunos participantes sin historia de desorden de voz mostraron un aumento con el uso de amplificación de 96 millones de kciclos, el estudio de Morrow *et al.* (32) identificó una reducción de 0.39 millones de ciclos con significancia estadística según prueba t de student. En el caso de los participantes con historia de desorden de voz se observó un aumento de 603 millones de kciclos (33).

Dosis de distancia

Es la distancia total recorrida por las cuerdas vocales durante su vía oscilatoria en una función del tiempo de fonación total, F_0 e intensidad vocal (36). En las dos investigaciones que estudiaron este parámetro, los participantes sin historia de desórdenes de voz manifestaron una reducción significativa de los metros de distancia durante la amplificación de 329m (33) o un tanto mayor de 2.948m (32) según prueba t de student. Asimismo, los participantes con historia de desórdenes de voz manifestaron una reducción de 265m (33) como se puede apreciar en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados obtenidos en cada parámetro con el uso de amplificación vocal.

Parámetros	Estudio	Tamaño de la muestra	Participantes sin historia de desorden de voz					Participantes con historia de desorden de voz					P
			Pre-A	A	Post-A	Diferencia (Pre-A)-(A)	Cohen d	Pre-A	A	Post-A	Diferencia (Pre-A)-(A)	Cohen d	
Intensidad vocal (dB)	Gaskill <i>et al.</i> (33)	2 M	75	71	74	-4	-0.70	82	72	80	-10	-2.62	-
	Morrow & Connor (32)	6 M, 1 H	82.86	75.86	-	-7	-1.42	-	-	-	-	-	p<0.001 †
	McCormick & Roy (27)	7 M, 3 H	84.66	78.63	-	-6.03	-	-	-	-	-	-	p<0.002 †
	Jónsdóttir <i>et al.</i> (29)	5 M	-	-	-	-	-	76.5	75.8	-	-0.7	-0.17	-
	Jónsdóttir <i>et al.</i> (26)	3 M	-	-	-	-	-	77.7	76.4	-	-1.3	-0.309	P=0.028 *
		2 H	-	-	-	-	-	73.3	72.3	-	-1.0	-0.439	P=0.04 *
	Sapienza <i>et al.</i> (25)	6 H, 4 M	63.35	60.93	-	-2.42	-0.825	-	-	-	-	-	p<0.0001 †
Frecuencia fundamental (Fo)	Gaskill <i>et al.</i> (33)	2 M	234	237	248	+3	-	217	212	216	-5	-	-
	Morrow & Connor (32)	6 M, 1 H ‡	269	246	-	-23	-1.37	-	-	-	-	-	P=0.001 *
	Jónsdóttir <i>et al.</i> (29)	5 M	-	-	-	-	-	231.2	225.5	-	-5.7	-0.075	-
	Jónsdóttir <i>et al.</i> (26)	3 M	-	-	-	-	-	284.5	275.9	-	-8.6	-0.509	P=0.002 *
		2 H	-	-	-	-	-	146.2	134.9	-	-11.3	-0.853	P=0.0001 *
Tiempo de fonación acumulado (min)	Gaskill <i>et al.</i> (33)	2 M	244.2	328.2	330	84	-	211.8	429.6	381	217.8	-	-
	Morrow & Connor (32)	6 M, 1 H	107.86	86.71	-	-21.14	-0.904	-	-	-	-	-	P=0.023 *
Dosis de ciclo (millones de kciclos)	Gaskill <i>et al.</i> (33)	2 M	887	983	1302	+96	+0.51	504	1107	1021	+603	+1.06	-
Dosis de ciclo (millones de ciclos)	Morrow & Connor (32)	6 M, 1 H	1.63	1.24	-	-0.39	-0.838	-	-	-	-	-	P=0.001 *
Dosis de distancia (metros)	Gaskill <i>et al.</i> (33)	2 M	2520	2191	3236	-329	-0.16	3058	2793	3858	-265	-1.09	-
	Morrow & Connor (32)	6 M, 1 H	7001	4053	-	-2.948	-1.251	-	-	-	-	-	P=0.001 *

H: hombre; M: mujer; Pre-A: pre-amplificados; A: amplificados; Post-A: post-amplificados; (Pre-A)-(A): diferencia de cada parámetro pre-amplificado y amplificado.

* Valor p significativo ($\alpha=0.05$).

† Valor de p significativo cuando $p<0.01$ con la prueba t de student por pareja.

‡ No diferenciaron el promedio frecuencial para hombres y mujeres.

Fuente: Elaboración propia.

Tamaño del efecto

Para cuantificar la efectividad del uso de la AV se calculó el tamaño del efecto mediante la fórmula de Cohen d. En consecuencia, se determinó la magnitud de cambio a través de la comparación entre Pre-A y A frente a las variables de intensidad vocal, F_0 , tiempo de fonación, dosis de ciclo, dosis de distancia y puntuaciones del VHI. Se tuvieron en cuenta los valores promedio de los parámetros acústicos, las puntuaciones y las desviaciones estándar para su relativo cálculo excepto para la investigación de Gaskill *et al.* (33), quienes ya lo reportaban con valores promedio por hora.

Cabe aclarar que no todas las investigaciones reportan la desviación estándar y en consecuencia no se puede obtener el cálculo de Cohen d. Por otro lado, Cohen refiere que los tamaños de efecto pueden interpretarse como pequeños (0.2), moderados (0.5) o grandes (≥ 0.8) y el valor se indica con + o - para señalar la dirección del cambio (aumento o disminución). En las Tablas 2 y 3 se pueden apreciar los valores de Cohen d para los parámetros antes mencionados; se evidencia un efecto grande o moderado frente a la reducción de la intensidad vocal con el uso de la AV en la mayoría de las investigaciones (25,32,33) y efectos pequeños donde la diferencia Pre-A - A es mínima (26,29).

La investigación de Morrow *et al.* (32) presenta efectos grandes en la disminución de los parámetros de F_0 , tiempo de fonación, dosis de ciclo y dosis de distancia, contrario a la investigación de Gaskill *et al.* (33) que muestra efectos mínimos en aquellos parámetros. Para el caso de los puntajes del VHI se obtiene un efecto grande para el grupo experimental de la investigación de Bovo (23) en comparación con el grupo control con efectos mínimos.

Cuestionario índice de discapacidad vocal

El VHI es un instrumento estadístico válido y confiable diseñado para evaluar las consecuencias psicosociales autopercebidas de los desórdenes de voz mediante la declaración de 30 ítems por parte del usuario con un puntaje máximo de 120; el participante valora cada declaración en una escala de 5 puntos (0: nunca, 1: casi nunca, 2: a veces, 3: casi siempre y 4: siempre) (37). En la Tabla 3 se presentan tres investigaciones que aplicaron el cuestionario VHI Pre y Post a la AV con un grupo experimental (beneficiario de la AV) y un grupo control (sin AV). En el grupo experimental los participantes redujeron sus puntajes entre 3.25 (23) y 13.8 (30), mientras que el grupo control aumentó su puntaje 5.7 (12) o hubo una reducción mínima de 0.15 (23). Los valores de p significativos de cada grupo se basan en comparaciones t-test de pre y post tratamiento.

Escala de severidad de la voz

Es una escala categórica de cuatro puntos donde se describe la gravedad del problema de voz. Los participantes asignan una calificación que describe la gravedad de su problema de voz entre 0 a 3 (0: no hay problema, 1: problema leve, 2: problema moderado, 3: problema severo). Como se puede apreciar en la Tabla 3, dos investigaciones reportan una disminución de la severidad de 0.5 (12) y 1.0 (30) para el grupo experimental. En el caso del grupo control se evidencia una reducción menos significativa de 0.1 (12). Se evidencia que las investigaciones utilizaron la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon pre y post tratamiento para conocer su nivel de significancia.

Tabla 3. Puntajes obtenidos de pruebas auto reportadas con el uso de amplificación.

Parámetro	Estudio	Tamaño de la muestra	Grupo experimental				Grupo control				
			Pre	Post	Diferencia (Pre-A)	p	Tamaño de la muestra	Pre	Post	Diferencia (Pre-A)	p
VHI	Bovo <i>et al.</i> (23)	20	11.65	8.4	3.25 (Cohen d -0.761)	p=0.003†	20	8.95	8.8	0.15 (Cohen d 0.025)	p=0.4
	Roy <i>et al.</i> (12)	15	39.9	30.8	9.1	p=0.045*	14	28.8	34.5	+5.7	p=0.012*
	Roy <i>et al.</i> (30)	25	41.8	28.0	13.8	p=0.002*	-	-	-	-	-
Escala de Severidad	Roy <i>et al.</i> (12)	15	1.6	0.6	1.0	p=0.012*	14	0.9	0.8	0.1	p=0.276
	Roy <i>et al.</i> (30)	25	1.3	0.8	0.5	p=0.005*	-	-	-	-	-

Grupo experimental: usuarios de voz ocupacional quienes recibieron amplificación vocal; grupo control: usuarios de voz ocupacional quienes no recibieron ningún equipo de AV; Pre-A: pre-amplificados; A: amplificados; Post-A: post-amplificados; (Pre-A)-(A): diferencia de cada parámetro pre-amplificado y amplificado.

* Valor p significativo ($\alpha=0.05$).

† Valor de p significativo cuando $p<0.01$

Fuente: Elaboración propia.

Los cuestionarios y encuestas tienen como finalidad la autoevaluación del estado de la voz por parte de los participantes o de los interlocutores. El cuestionario post tratamiento tiene una escala de cinco puntos (1: nada, 5: mucho) y cuatro preguntas están relacionadas con voz, mejoría de los síntomas, claridad vocal, facilidad de hablar y cantar la voz y grado de cumplimiento del programa de tratamiento prescrito. En este apartado se muestran los resultados de cuestionarios post tratamiento de dos investigaciones (Tabla 4): la de Roy *et al.* (12), que muestra datos significativos

de mayores puntajes en el grupo amplificación en comparación con el grupo de higiene vocal relacionados con la facilidad para hablar y cantar y el cumplimiento del programa, y la de Roy *et al.* (30), que muestra que el grupo de amplificación informó de forma consistente puntuaciones significativamente más altas de beneficio percibido en comparación con los otros grupos. Los participantes que recibieron AV reportaron al final del ensayo clínico una mejora significativamente mayor, claridad y facilidad de producción de la voz, junto con un mejor cumplimiento del programa.

Tabla 4. Resultados cuestionarios post tratamiento.

Estudio	Tamaño de la muestra		Mejoría en los síntomas vocales	Claridad	Facilidad al hablar y cantar	Hoja de registro. Cumplimiento del programa
Roy <i>et al.</i> (12)	Grupo amplificación	15	3.9	3.7	4.3	4.7
	Grupo higiene vocal	15	3.2	2.8	2.9	4.0
	Comparación de grupos	30	p=0.125	p=0.061	p=0.001 *	p=0.045 *
Roy <i>et al.</i> (30)	Grupo amplificación	25	4	3.8	4.3	4.5
	Grupo terapia de resonancia	19	3.1	3,1	3.3	3.7
	Grupo entrenamiento muscular de la respiración	20	3.05	2.7	2.7	4.3
	Comparación de grupos	64	p=0.002 †	p=0.003 †	p=0.0001 †	p=0.008 †

* Valor p significativo ($\alpha=0.05$) con pruebas U de Mann-Whitney.

† Valor de p significativo ($\alpha=0.05$) con la prueba ómnibus F.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

El área de la voz profesional ha crecido en demanda con respecto a la comprensión de los aspectos específicos del usuario de voz profesional (38). Los problemas o desórdenes de voz son fenómenos multidimensionales que se conciben como una reducción de la percepción subjetiva del bienestar físico, social, emocional o profesional debido a la voz (39).

En concordancia con el objetivo de la investigación, se consideraron los análisis de los parámetros acústicos, los cuestionarios y los autoreportes provenientes de los artículos. Cabe aclarar que los resultados obtenidos fueron de estudios experimentales clasificados con un nivel de evidencia IIb y IV, pero con valores de significancia estadística y tamaños de efectos grandes en la mayoría de los parámetros.

Los docentes hablan con un nivel de presión sonora más alto (SPL) asociado al uso de una F_0 más alta (18). Las relaciones entre intensidad vocal, F_0 y tensión mecánica en el sistema fonatorio se han establecido para los profesores (40) y puede ser un factor en el desarrollo de lesiones fonotraumáticas (41).

Los participantes obtuvieron disminuciones en la intensidad vocal y F_0 con el uso de la AV con un efecto grande y moderado en participantes sin desorden de voz basados en cálculos de Cohen d. Un aumento de 1-3dB de la intensidad vocal se produce cuando, a su vez, se incrementa la frecuencia de la voz, la velocidad del contacto glotal o el área glotal (25). Durante la amplificación disminuye la F_0 , quizás debido al nivel de presión sonora inferior. Como se observa en los resultados de las investigaciones, los participantes con historia de desorden de voz obtuvieron una reducción de la F_0 , lo que se correlaciona con la disminución en la intensidad vocal. Por lo tanto, la amplificación en la enseñanza podría ser considerada como una buena herramienta desde el punto de vista de la ergonomía vocal (26). Sin embargo, es necesario indagar más sobre los mecanismos que se relacionan con la intensidad debido a que la investigación de Gaskill *et al.* (33) revela un aumento de la F_0 .

Otro mecanismo relacionado con la intensidad vocal es la dosis de distancia, la cual no solo incorpora la duración y la frecuencia, sino también la intensidad, además puede desempeñar un papel más importante en el desarrollo de un trastorno de la voz (33); esta afirmación se fundamenta en los hallazgos investigativos, los cuales han mostrado una disminución significativa de la dosis de distancia con el uso de la AV, a diferencia de la dosis de ciclo cuya tendencia no es clara. En este sentido, se hacen necesarias muchas más investigaciones

de dosimetría vocal con la población usuaria de la voz ocupacional con y sin historial de desórdenes para proveer un análisis sobre las dosis vocales (de distancia y de ciclo) y su relación con el desarrollo de desórdenes de la voz y los riesgos ocupacionales asociados.

Por otra parte, al incluir la autopercepción del comportamiento vocal como un indicador de cambio se obtiene un descenso significativo en los puntajes del cuestionario VHI y la escala de severidad de voz del grupo experimental con desorden de voz; así, se infiere una reducción en los síntomas vocales y en la carga vocal acordes a resultados estadísticamente significativos. De igual forma, en el cuestionario post tratamiento se observan cambios favorables en los ítems de mayor claridad y facilidad de producción de la voz y al final del ensayo clínico, junto con un mejor cumplimiento del programa en relación a la AV. Esto último, al ser confrontado con otros tratamientos como el curso de higiene vocal, la terapia de resonancia y el entrenamiento respiratorio demostrado en las investigaciones (12,30), evidencia que la AV fue la mejor opción para evitar y reducir la presencia de desórdenes de voz.

Con respecto al impacto laboral, se puede concluir que la AV mejora la comunicación debido a que los estudiantes prestan más atención a la clase y los profesores no tienen la necesidad de repetir lo que están diciendo. Por lo anterior, se logra observar que el uso de la AV logra reducir la carga vocal con mayores beneficios para los usuarios sin desórdenes de voz o con historial previo, por lo que estos deben ser alentados a utilizar amplificadores de voz con micrófonos de diadema livianos y flexibles (42). En consecuencia, la AV puede ser una medida necesaria para la prevención de desórdenes de voz en usuarios que utilizan su voz como herramienta de trabajo y que pueden tener riesgos asociados.

Es necesario realizar más investigaciones centradas en el beneficio de los programas de prevención e intervención temprana para los docentes (43-46), en los cuales se deben incluir protocolos enfocados a proporcionar un entrenamiento en el manejo del equipo junto con el uso de técnicas posturales, respiratorias y vocales y el seguimiento constante que garantice la efectividad durante la utilización del equipo y la habituación de comportamientos vocales saludables seleccionando un sistema de AV a partir de las recomendaciones propuestas por Švec & Granqvist (47). Los clínicos deben asegurarse de que los profesores se sientan cómodos con el equipo de AV y brindar apoyo a largo plazo (48).

En usuarios de la voz que presentan desórdenes, la AV puede ser utilizada como un enfoque indirecto de intervención que debe estar

acompañado de otros procedimientos y enfoques de tratamiento. Aunque se encontraron resultados favorables en cuanto a esta modalidad, no es posible establecer una generalización de los resultados debido al poco número de investigaciones cuyos tamaños de muestra son mínimos y se requieren resultados estadísticamente significativos.

Durante esta revisión investigativa solo se encontraron tres artículos de nivel de evidencia IIb; aunque todos ellos emplean un protocolo investigativo de ensayo clínico, el informe debería especificar con mayor detalle la aleatorización e integrar un mayor número de participantes y tener un grupo control. Por esta razón, investigaciones futuras deberán manejar un mayor rigor investigativo en cuanto a los niveles de evidencia y el diseño de estudio, ya que la necesidad de más investigación en la prevención de trastornos de voz también es urgente (49). Además, sería valioso examinar cómo las características informadas del uso vocal ocupacional de los profesores pueden variar con los diferentes usuarios de voz ocupacional (50) o también comparando diferentes áreas de la docencia como por ejemplo los profesores de educación física, quienes a menudo tienen desafíos acústicos (51). En la investigación en torno a la AV sería muy deseable incluir exámenes laringostroboscópicos pre y post tratamiento dentro del proceso metodológico e incluir la dosimetría para proveer análisis más concluyentes que orienten a un nivel de evidencia mayor.

Conclusiones

La AV suele ser utilizada en el ámbito educativo como medida para reducir la carga vocal de los profesores. En la actualidad existen dispositivos en el mercado, como los amplificadores de voz portátiles, que ofrecen una gran ventaja por su fácil desplazamiento. Hay evidencia acústica de la reducción de la dosis de vibración y de la satisfacción en la percepción de la voz reportada por los profesores, así como su impacto sobre los estudiantes. Se requieren más investigaciones para efectuar análisis precisos sobre la actuación de la AV en el proceso fonatorio mediante la dosimetría y para analizar el comportamiento vocal con el uso de la AV en distintos usuarios de la voz ocupacional.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por las autoras.

Financiación

Ninguna declarada por las autoras.

Agradecimientos

A Juan Pablo Alzate Granados y a Lady Cantor por su asesoría durante la revisión preliminar del documento.

Referencias

1. Williams NR. Occupational groups at risk of voice disorders: a review of the literature. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(7):456-60. <http://doi.org/d645cr>.
2. Irving RM, Esptein R, Harries MLL. Care of the professional voice. *Clin Otolaryngol*. 1997;22(3):202-5. <http://doi.org/crvhds>.
3. Titze IR, Lemke J, Montequin D. Populations in the U.S. workforce who rely on voice as a primary tool of trade: a preliminary report. *J Voice*. 1997;11(3):254-9. <http://doi.org/dchsnsg>.
4. Sala E, Laine A, Simberg S, Pentti J, Suonpää J. The prevalence of voice disorders among day care center teachers compared with nurses: a questionnaire and clinical study. *J Voice*. 2001;15(3):413-23. <http://doi.org/dgbjx7>.
5. Roy N, Merrill RM, Thibault S, Gray SD, Smith EM. Voice disorders in teachers and the general population: effects on work performance, attendance, and future career choices. *J Speech Lang Hear Res*. 2004;47(3):542-51. <http://doi.org/bxsmgx>.
6. Pekkarinen E, Himberg L, Pentti J. Prevalence of vocal symptoms among teachers compared with nurses: a questionnaire study. *Scandinavian Journal of Logopedics and Phoniatrics*. 1992;17(2):113-7. <http://doi.org/bkvfvb>.
7. Smith E, Gray SD, Dove H, Kirchner L, Heras H. Frequency and effects of teachers' voice problems. *J Voice*. 1997;11(1):81-7. <http://doi.org/c6xrwv>.
8. Mattiske JA, Oates MJ, Greenwood KM. Vocal problems among teachers: A review of prevalence, causes, prevention, and treatment. *J Voice*. 1998;12(4):489-99. <http://doi.org/dm362p>.
9. Jónsdóttir VI, Boyle BE, Martin PJ, Sigurdardóttir G. A comparison of the occurrence and nature of vocal symptoms in two groups of Icelandic teachers. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2002;27(3):98-105. <http://doi.org/dxwcvd>.
10. Ilomäki I, Leppänen K, Kleemola L, Tyrmi J, Laukkanen AM, Vilkman E. Relationships between self-evaluations of voice and working conditions, background factors, and phoniatric findings in female teachers. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2009;34(1):20-31. <http://doi.org/drrbqw>.
11. Cantor-Cutiva LC, Vogel I, Burdorf A. Voice disorders in teachers and their associations with work-related factors: a systematic review. *J Commun Disord*. 2013;46(2):143-55. <http://doi.org/f4xj6g>.
12. Roy N, Weinrich B, Gray SD, Tanner K, Toledo SW, Dove H, et al. Voice amplification versus vocal hygiene instruction for teachers with voice disorders: a treatment outcomes study. *J Speech Lang Hear Res*. 2002;45(4):625-38. <http://doi.org/dzps9b>.
13. Sapir S. Vocal attrition in voice students: survey findings. *J Voice*. 1993;7(1):69-74. <http://doi.org/dthhd4>.
14. Titze IR. Principles of Voice Production. New Jersey: Prentice Hall, Engelwood Cliffs; 1994.
15. Rantala L, Vilkman E. Relationship between subjective voice complaints and acoustic parameters in female teachers' voices. *J Voice*. 1999;13(4):484-95. <http://doi.org/db7s29>.
16. Kooijman P, de Jong FI, Thomas G, Huinck W, Donders R, Graamans K, et al. Risk Factors for Voice Problems in Teachers. *Folia Phoniatr Logop*. 2006;58(3):159-74. <http://doi.org/d3wzwn>.
17. Lane H, Tranel B. The Lombard sign and the role of hearing in speech. *J Speech Lang Hear Res*. 1971;14:677-709. <http://doi.org/cnxb>.
18. Gramming P, Sundberg J, Ternström S, Leandersson R, Perkins WH. Relationship between changes in voice pitch and loudness. *J Voice*. 1988;2(2):118-26. <http://doi.org/bjfzj5>.
19. Yiu EM, Yip PP. Effect of Noise on Vocal Loudness and Pitch in Natural Environments: An Accelerometer (Ambulatory Phonation Monitor) Study. *J Voice*. 2016;30(4):389-93. <http://doi.org/f8vc36>.
20. Chen SH, Chiang SC, Chung YM, Hsiao LC, Hsiao TY. Risk factors and effects of voice problems for teachers. *J Voice*. 2010;24(2):183-90. <http://doi.org/df9g43>.
21. Vilkman E. Occupational safety and health aspects of voice and speech professions. *Folia Phoniatr Logop*. 2004;56(4):220-53. <http://doi.org/cc8vmj>.
22. Crandell CC, Smaldino JJ, Flexer C. Sound Field FM Amplification: Theory and Practical Applications. San Diego: Singular Publishing Group; 1995.
23. Boyo R, Trevisi P, Emanuelli E, Martini A. Voice amplification for primary school teachers with voice disorders: a randomized clinical trial. *Int J Occup Environ Health*. 2013;26(3):363-72. <http://doi.org/cnxc>.

24. **Dejonckere PH.** Introduction: The concept of occupational voice disorders. In: Dejonckere PH, editor. Occupational voice: Care and cure The Hague: Kugler Publications; 2001. p. 7-12.
25. **Sapienza CM, Crandell CC, Curtis B.** Effects of sound-field frequency modulation amplification on reducing teachers' sound pressure level in the classroom. *J voice*. 1999;13(3):375-81. <http://doi.org/ftffqk>.
26. **Jónsdóttir V, Rantala L, Laukkanen AM, Vilkman E.** Effects of Sound Amplification On Teachers' Speech While Teaching. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2001;26(3):118-23. <http://doi.org/dwz88x>.
27. **McCormick CA, Roy N.** The ChatterVox™ Portable Voice Amplifier: A Means to Vibration Dose Reduction? *J Voice*. 2002;16(4):502-8. <http://doi.org/dcv3d9>.
28. **Jónsdóttir VI.** Cordless amplifying system in classrooms. A descriptive study of teachers' and students' opinions. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2002;27(1):29-36. <http://doi.org/drc64z>.
29. **Jónsdóttir VI, Laukkanen AM, Vilkman E.** Changes in teachers' speech during a working day with and without electric sound amplification. *Folia Phoniatr Logop*. 2002;54(6):282-7. <http://doi.org/fbxmww>.
30. **Roy N, Weinrich B, Gray SD, Tanner K, Stemple JC, Sapienza CM.** Three treatments for teachers with voice disorders: a randomized clinical trial. *J Speech Lang Hear Res*. 2003;46(3):670-88. <http://doi.org/fwftgm>.
31. **Edwards D, Feun LA.** A Formative Evaluation of Sound-Field Amplification System Across Several Grade Levels in Four Schools. *Journal of Educational Audiology*. 2005;12:59-66.
32. **Morrow SL, Connor NP.** Voice Amplification as a Means of Reducing Vocal Load for Elementary Music Teachers. *J Voice*. 2011;25(4):441-6. <http://doi.org/c5vqq7>.
33. **Gaskill CS, O'Brien SG, Tinter SR.** The effect of voice amplification on occupational vocal dose in elementary school teachers. *J Voice*. 2012;26(5):667.e19-27. <http://doi.org/gbbswr>.
34. **Stovold E, Beecher D, Foxlee R, Noel-Storr A.** Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev*. 2014;3:54. <http://doi.org/cnxd>.
35. **Titze IR, Švec JG, Popolo PS.** Vocal Dose Measures: Quantifying *Hear Res*. 2003;46(4):919-32. <http://doi.org/bfv2d5>.
36. **Švec JG, Titze IR, Popolo PS.** Vocal dosimetry: theoretical and practical issues. In: Schade G, Müller F, Wittenberg T, Hess M, editors. 6th International Conference on Advances in Quantitative Laryngology, Voice and Speech Research; April 3-5, 2003. Hamburg: AQL; 2003.
37. **Jacobson BH, Johnson A, Crywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS.** The Voice Handicap Index (VHI): development and validation. *Am J Speech Lang Pathol*. 1997;6(3):66-70. <http://doi.org/bsxw>.
38. **Behlau M, Zambon F, Madazio G.** Managing dysphonia in occupational voice users. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22(3):188-94. <http://doi.org/f532mf>.
39. **Verdolini K, Ramig LO.** Review: Occupational risks for voice problems. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2001;26(1):37-46. <http://doi.org/dijvr9>.
40. **Titze IR, Hunter EJ, Svec JG.** Voicing and silence periods in daily and weekly vocalizations of teachers. *J Acoust Soc Am*. 2007;121(1):469-78. <http://doi.org/ft4r6k>.
41. **Jiang JJ, Titze IR.** Measurement of vocal fold intraglottal pressure and impact stress. *J Voice*. 1994;8(2):132-44. <http://doi.org/czf26x>.
42. **Epstein R, Remacle A, Morsomme D.** From Reactive Intervention to Proactive Prevention: The Evolution of Occupational Dysphonia. *Perspectives on Voice and Voice Disorders*. 2011;21(2):48-55. <http://doi.org/bgrpv6>.
43. **Fletcher HM, Drinnan MJ, Carding PN.** Voice care knowledge among clinicians and people with healthy voices or dysphonia. *J Voice*. 2007;21(1):80-91. <http://doi.org/cs6dst>.
44. **Ferreira LP, de Oliveira-Latorre Mdo R, Pinto-Giannini S, de Assis-Moura-Ghirardi AC, de Fraga-e Karmann D, Silva EE, et al.** Influence of abusive vocal habits, hydration, mastication, and sleep in the occurrence of vocal symptoms in teachers. *J Voice*. 2010;24(1):86-92. <http://doi.org/d88j83>.
45. **Van Houtte E, Claeys S, Wuyts F, Van Lierde K.** The impact of voice disorders among teachers: vocal complaints, treatment-seeking behavior, knowledge of vocal care, and voice-related absenteeism. *J Voice*. 2011;25(5):570-5. <http://doi.org/b96gs7>.
46. **Martins RH, Pereira ER, Hidalgo CB, Tavares EL.** Voice disorders in teachers A review. *J Voice*. 2014;28(6):716-24. <http://doi.org/f2wwf5>.
47. **Švec JG, Granqvist S.** Guidelines for Selecting Microphones for Human Voice Production Research. *Am J Speech Lang Pathol*. 2010;19(4):356-68. <http://doi.org/d54gbw>.
48. **Langlan LA, Sockalingam R, Caissie R, kreisman BM.** The Benefit of Sound-Field Amplification in First Nations Elementary School Children in Nova Scotia, Canada. *Australian and New Zealand Journal of Audiology*. 2009;31(2):55-71. <http://doi.org/ftkprg>.
49. **Simberg S, Laine A, Sala E, Rönnemaa AM.** Prevalence of voice disorders among future teachers. *J Voice*. 2000;14(2):231-5. <http://doi.org/d2rj2n>.
50. **Hunter EJ, Titze IR.** Variations in intensity, fundamental frequency, and voicing for teachers in occupational versus nonoccupational settings. *J Speech Lang Hear Res*. 2010;53(4):862-75. <http://doi.org/c82sgj>.
51. **Ryan S.** The Effects of a Sound-Field Amplification System on Managerial Time in Middle School Physical. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2009;40(2):131-7. <http://doi.org/cpkx93>.

Fig. 1.

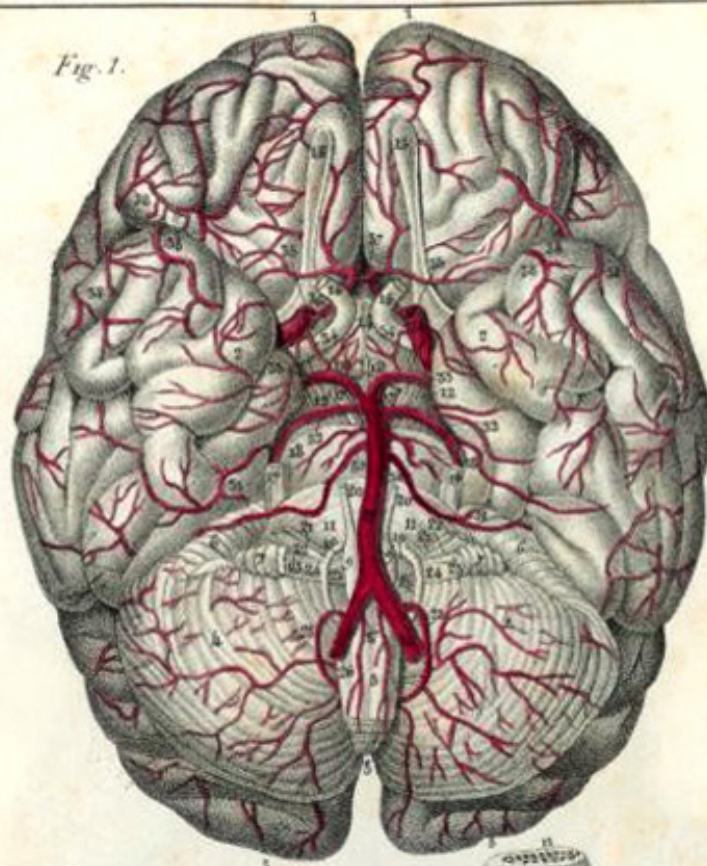
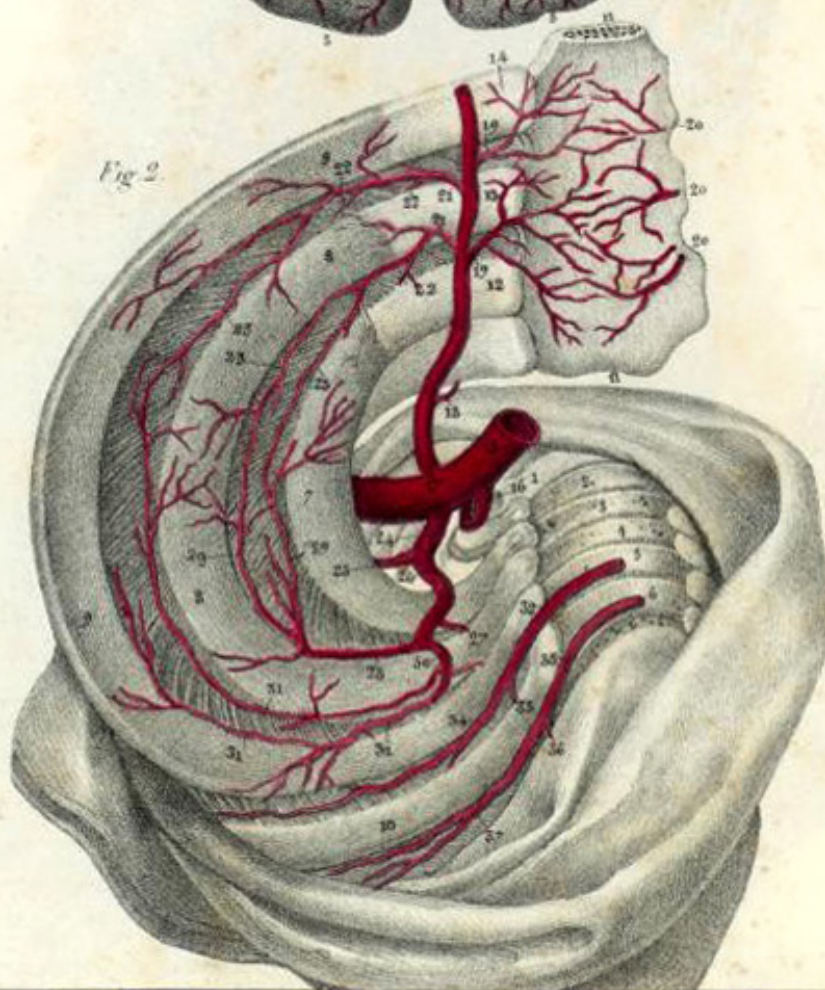


Fig. 2.



REPORTE DE CASO

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61826>

Fibrilación ventricular asociada a uso de anestesia local de aplicación nasal. Informe de un caso

Ventricular fibrillation associated with use of local nasal anesthesia. Case report

Recibido: 03/01/2017. Aceptado: 14/08/2017.

Luis Fernando Sánchez-Solanilla¹ • Jerson Quitian-Moreno² • Guillermo Mora-Pabón^{3,4}¹ Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Especialización en Ecocardiografía - Bogotá D.C. - Colombia.² Universidad el Bosque - Facultad de Medicina - Cardiología - Bogotá D.C. - Colombia.³ Fundación Santa Fe de Bogotá - Servicio de Cardiología - Bogotá D.C. - Colombia.⁴ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Guillermo Mora-Pabón. Servicio de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Calle 119 No. 7-75, oficina: 202. Teléfono: +57 1 6030303, ext. 5153. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: gmorap@unal.edu.co.

| Resumen |

Introducción. El desarrollo de arritmias ventriculares asociado a anestésicos locales es muy poco frecuente.

Presentación del caso. Paciente masculino de 49 años quien ingresa para resección transfenoidal de tumor hipofisiario. Con la infiltración de lidocaína vía nasal desarrolla fibrilación ventricular que se desfibrila de manera exitosa. Los estudios cardiovasculares no mostraron cardiopatía de base.

Conclusiones. La fibrilación ventricular como efecto secundario de los anestésicos locales requiere que cuando se plantee el uso de dichos fármacos haya que valorar factores de riesgo y tener la capacidad instalada necesaria para su manejo. Se necesita mayor investigación para establecer factores de riesgo que puedan predecir esta complicación.

Palabras clave: Fibrilación ventricular; Anestesia; Arritmias cardíacas; Epinefrina (DeCS).

Sánchez-Solanilla LF, Quitian-Moreno J, Mora-Pabón G. Fibrilación ventricular asociada a uso de anestesia local de aplicación nasal. Informe de un caso. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):495-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61826>.

| Abstract |

Introduction: Ventricular arrhythmias associated with local anesthetics are very rare.

Case presentation: 49-year-old male patient admitted for transsphenoidal surgery to remove pituitary tumor. The infiltration of nasal lidocaine led to ventricular fibrillation that was successfully defibrillated. Cardiovascular studies did not show any underlying heart disease.

Conclusions: Ventricular fibrillation as a side effect of local anesthetics makes necessary assessing risk factors and the capacity to provide appropriate management in cases where the use of such drug is considered. More research is needed to establish risk factors that can predict this complication.

Keywords: Ventricular Fibrillation; Anesthesia; Arrhythmias, Cardiac; Epinephrine (MeSH).

Sánchez-Solanilla LF, Quitian-Moreno J, Mora-Pabón G. [Ventricular fibrillation associated with use of local nasal anesthesia. Case report]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):495-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.61826>.

Introducción

Las arritmias cardíacas son una complicación importante que puede cursar en el perioperatorio; su incidencia varía de acuerdo al tipo de paciente, procedimiento quirúrgico y tipo de anestésico que se utilice (1). Muchas situaciones que ocurren en ese periodo de tiempo pueden favorecer alteraciones en el ritmo cardíaco (2); uno de estos factores precipitantes poco descrito es el uso de anestésicos locales, una etiología rara, más aún si se trata de fibrilación ventricular.

Se presenta un caso clínico de asociación entre el uso de lidocaína con epinefrina de aplicación nasal y el desarrollo de fibrilación ventricular durante un procedimiento quirúrgico electivo.

Presentación del caso

Paciente masculino de 49 años con antecedente de hipertensión arterial en manejo con olmesartan 20mg al día, quien ingresa de forma electiva para resección transfenoidal de tumor de hipófisis. Previo a su

procedimiento y a través del mismo, el sujeto mantiene normalidad en el registro de todas sus constantes vitales. Durante el acto quirúrgico recibe infiltración con anestésico local a través de fosa nasal (7 mililitros de lidocaína al 1% con epinefrina). Al cabo de 9 minutos de haber colocado el medicamento presenta episodio de fibrilación ventricular de manera súbita, por lo que de inmediato se realiza protocolo de resucitación incluyendo desfibrilación, con lo cual retorna a ritmo sinusal y recupera y mantiene estabilidad hemodinámica.

Se realizan estudios de extensión, incluyendo electrocardiograma normal (Figura 1); ecocardiograma transtorácico con cavidades de

tamaño, forma y función normales, con fracción de eyección 62%, sin alteraciones en la contractilidad segmentaria, sin alteraciones funcionales valvulares, sin evidencia de cortocircuitos intracardiacos y sin signos de hipertensión pulmonar; hemograma; función renal, y electrolitos normales. Por último, el paciente es llevado a arteriografía coronaria, donde se evidencian arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas significativas (Figura 2). El sujeto evoluciona de manera favorable y sin ninguna secuela neurológica, por lo que es dado de alta y en un segundo tiempo quirúrgico se le realiza la cirugía sin uso de anestésicos locales.



Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones normal.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

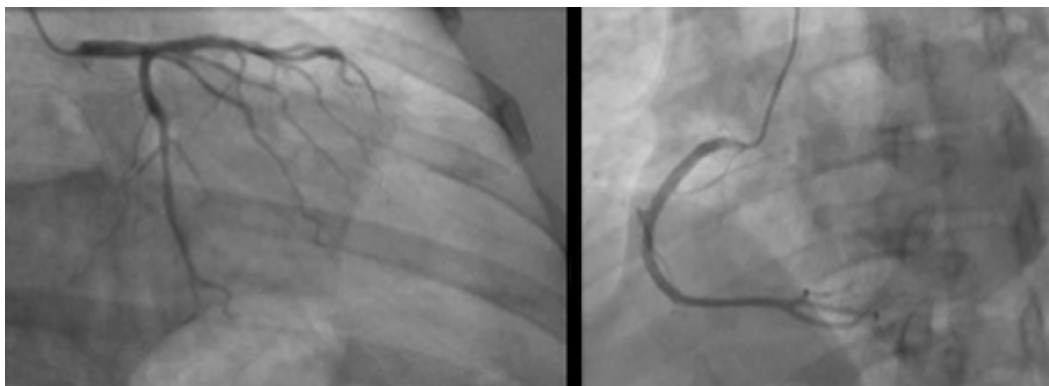


Figura 2. Arteriografía coronaria que muestra arterias coronarias sin lesiones.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

Discusión

Generalidades de los anestésicos locales

Los anestésicos locales son un grupo de medicamentos ampliamente usados en la práctica clínica con el fin de bloquear de manera reversible la transmisión del impulso nervioso en el lugar donde se aplican. A menudo se emplean en combinación con epinefrina para prolongar la duración de la anestesia y disminuir la toxicidad sistémica gracias al efecto de vasoconstricción local que se consigue. El bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes con mayor afinidad por los canales abiertos es la forma como realiza su efecto axonal, con lo que genera bloqueo sensitivo y motor (3). También esta descrita la acción sobre otros canales iónicos (Ca^{++} y K^{+}), con lo que se retrasa la repolarización y se modifica el potencial de membrana (4).

Cardiotoxicidad por anestésicos locales

En la actualidad, los anestésicos locales tienen baja tasa de eventos adversos, aunque en presencia de toxicidad tienen una alta mortalidad. Los datos disponibles acerca de la toxicidad por anestésicos locales provienen de estudios con bajo grado de evidencia, dado que éticamente no es permitida la realización de trabajos con exposición a altos niveles de toxicidad en humanos (3) y, por tanto, la mayoría de

información proviene de estudios en animales (5,6). Las reacciones tóxicas de los anestésicos locales pueden ser localizadas o sistémicas; en este último grupo se encuentra la toxicidad cardiovascular.

La toxicidad por anestésicos locales produce cambios en la conducción, la contractilidad y el metabolismo cardíaco. Los mecanismos por los que los anestésicos locales inducen la cardiotoxicidad no se conocen con exactitud (7); sin embargo, se describen principalmente dos: uno que se asocia a disfunción del ganglio autonómico y otro que se asocia al compromiso sobre los sistemas de conducción cardíacos (3). En estudios con animales se ha demostrado el efecto directo de los anestésicos locales en el ensanchamiento del complejo QRS, la alteración en la contractilidad, las arritmias malignas y la falla cardíaca, esta última favorecida por la alteración en la modulación mediada por proteínas G de canales iónicos (Ca^{++} y K^{+}), metabolismo mitocondrial y producción de adenosin trifosfato (8,9).

Existen alternativas farmacológicas para el manejo de la toxicidad aguda por anestésicos locales. Sin embargo, la emulsión lipídica al 20% a dosis de 1.5 mL/kg en inyección rápida, seguida de una infusión de 0.25 mL/kg/min titulable hasta 0.5 mL/kg/min, pudiendo repetir el bolo de 3 a 5 minutos si no hay retorno a la circulación espontánea, ha sido descrita como el único tratamiento específico para intoxicación por anestésicos locales, aunque esta recomendación está basada en reportes de caso y estudios en animales (10).

El fundamento fisiopatológico de esta alternativa se basa en crear un compartimiento de lípidos en suero, lo que permite recoger los anestésicos locales lipídicos y reducir su concentración plasmática. Sin embargo, su recomendación a la luz de la evidencia no es muy fuerte. La actualización de la última guía vigente de resucitación cardiopulmonar de la American Heart Association 2015 la señala como una recomendación Clase IIB y nivel de evidencia C, es decir, que “puede ser razonable” administrar la emulsión de lípidos concomitante con la atención de reanimación estándar a pacientes con toxicidad sistémica por anestésico local y en particular a pacientes que tienen neurotoxicidad o paro cardíaco debido a toxicidad por bupivacaína. También hay que considerarla en el mismo escenario cuando están fallando las medidas de resucitación estándar.

En el caso que aquí se presenta, dicha terapia no fue considerada teniendo en cuenta el tipo de anestésico al que había sido expuesto el paciente y, sobre todo, porque con una descarga del desfibrilador y protocolo de resucitación el paciente retornó rápidamente a ritmo sinusal, manteniendo estabilidad en su perfil hemodinámico y sin recurrencia de arritmia maligna.

Anestésicos locales y fibrilación ventricular

El desarrollo de arritmias ventriculares secundarias al uso de anestésicos locales es infrecuente: la mayoría de casos reportados se han descrito con el empleo de bupivacaína (11). En cuanto a arritmias exacerbadas, menos del 10% de los casos se han presentado por lidocaína, por lo que este se considera un fármaco con muy baja cardiotoxicidad. Asimismo, el uso de lidocaína aumenta el umbral de fibrilación ventricular durante la cardiotoxicidad inducida por bupivacaína (11).

Existen pocos informes acerca del desarrollo de parada cardíaca repentina e inexplicable después de la infiltración de lidocaína, y menos asociados a fibrilación ventricular. Arefi (12) describe la asociación entre infiltración local de lidocaína y fibrilación ventricular en una paciente que recibió 15mL subcutáneos de lidocaína al 2% en región inguinal para la realización de un cateterismo cardíaco. La mayoría de casos se asocian a otro tipo de anestésicos, como lo reportan Klein *et al.* (13) en un paciente programado para osteotomía de un pie, a quien se le realizó un bloqueo ciático con ropivacaína 0.5% y desarrolló fibrilación ventricular. De igual forma, Yan & Newman (14) describen una paciente de 13 años, quien después de infiltración con bupivacaína para un procedimiento de desbridamiento de heridas también desarrolla fibrilación ventricular.

Epinefrina local y fibrilación ventricular

La epinefrina es un simpaticomimético que activa los receptores α y β . La activación de los receptores α ocasiona vasoconstricción periférica, mientras que la activación de los β provoca broncodilatación y aumenta el inotropismo cardíaco. Dados estos efectos cardiovasculares, la asociación entre el uso de epinefrina y la aparición de fibrilación ventricular se ha descrito de manera frecuente, sobre todo cuando su uso es sistémico. Es probable que el evento final que condiciona el desarrollo de fibrilación ventricular sea la presencia de vasoespasmo coronario.

Existe evidencia que apoya la presencia de vasoespasmo coronario inducido por epinefrina (15). En algunos casos, como el aquí presentado, se ha descrito fibrilación ventricular tras aplicación intranasal de vasoconstrictor. Lormans *et al.* (16) reportan esta misma situación en una paciente de 17 años, quien desarrolla la arritmia tras aplicación intranasal de cocaína 350mg e inyección submucosa de lidocaína 20mg con epinefrina 100 μ g (16).

En el presente caso no se puede definir con certeza si la fibrilación ventricular fue inducida por la lidocaína o por la epinefrina, pues cualquiera de los dos componentes son potencialmente cardiotoxicos. Sin embargo, dado que es frecuente utilizar esta mezcla en la práctica clínica diaria, se debe tener en consideración una posible relación causa-efecto. En este paciente no se encontraron alteraciones estructurales cardíacas o algún antecedente de alto riesgo que pudiera prever esta complicación.

Conclusiones

La cardiotoxicidad por anestésicos locales sigue siendo una entidad rara. La bupivacaína es el fármaco que más efectos adversos al respecto produce. Las arritmias cardíacas por lidocaína son raras y su asociación con fibrilación ventricular es poco común. El uso concomitante de epinefrina intranasal y sus efectos cardiovasculares sobre los receptores α y β pueden favorecer la presentación de la entidad. Por supuesto, estos efectos secundarios no son lo suficientemente frecuentes como para afectar el uso común de este fármaco o de epinefrina, tampoco es necesario que en todas las instancias de uso de los mismos siempre esté presente un equipo preparado para reanimación cardiopulmonar, pero sí justifica mayor investigación para determinar si hay otros posibles factores de riesgo asociados que favorezcan la presentación de arritmias malignas en presencia del uso de estos fármacos, definiendo qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar esta complicación.

Consideraciones éticas

El presente trabajo es un reporte de caso descrito de manera retrospectiva en el que no se realizaron intervenciones en el sujeto por parte de los investigadores. Se trata entonces de una categoría de investigación de riesgo mínimo aprobada por el Comité de Ética de la Fundación Santa Fe de Bogotá mediante acta CCEI-5114-2016 del 2 de mayo de 2016.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Atlee JL. Perioperative cardiac dysrhythmias: Diagnosis and management. *Anesthesiology*. 1997;86(6):1397-424.
2. Lorentz MN, Vianna BSB. Arritmias Cardíacas y Anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(6):440-48.
3. Valencia-Gómez RE, García-Araque HF. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. *Rev Col Anest*. 2011;39(1):40-54. <http://doi.org/b6s4rh>.
4. Kindler CH, Yost CE. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30(3):260-74. <http://doi.org/d67982>.
5. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(6):556-61. <http://doi.org/fms5d6>.

6. **Reynolds F.** Maximum recommended doses of local anesthetics: a constant cause of confusion. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(3):314-6. <http://doi.org/bhhmwn>.
7. **Mille-Loera JE, Portela-Ortiz JM, Aréchiga-Ornelas G.** Manejo de la toxicidad por anestésicos locales. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2011;34(Suppl 1):S90-4.
8. **Liu P, Feldmahn HS, Covino BM, Giasi R, Covino BG.** Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesth Analg.* 1982;61(4):317-22. <http://doi.org/ckmrv6>.
9. **Heavner JE.** Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27(6):545-55. <http://doi.org/dfmsgt>.
10. **Berrío-Valencia MI, Vargas-Siva JF.** Protocolo y necesidad de kit para toxicidad sistémica por anestésicos locales. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2013;41(4):274-79. <http://doi.org/f2njpn>.
11. **Fujita Y, Endoh S, Yasukawa T, Sari A.** Lidocaine increases the ventricular fibrillation threshold during bupivacaine-induced cardiotoxicity in pigs. *Br J Anaesth.* 1998;80(2):218-22. <http://doi.org/cnzx>.
12. **Arefi SH.** Sudden ventricular fibrillation during catheterization due to lidocaine infiltration for local anesthesia in a 53 year old woman. *Med J Islam Repub Iran.* 1996;10(3):247-48.
13. **Klein SM, Pierce T, Rubin Y, Nielsen KC, Steele SM.** Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg.* 2003;97(3):901-3. <http://doi.org/c29528>.
14. **Yan AC, Newman RD.** Bupivacaine-induced seizures and ventricular fibrillation in a 13 year old girl undergoing wound debridement. *Pediatr Emerg Care.* 1998;14(5):354-5. <http://doi.org/bkt63m>.
15. **Battaglia S, Nammas W.** Wandering Coronary Stenoses: Adrenaline-Induced Coronary Artery Spasm in a Patient Resuscitated From Cardiac Arrest. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(7):1056-9 <http://doi.org/fntc7c>.
16. **Lormans P, Gaumann D, Schwieger I, Tassonyi E.** Ventricular fibrillation following local application of cocaine and epinephrine for nasal surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1992;54(3):160-2. <http://doi.org/dwvnmb>.

REPORTE DE CASO

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65373>

Desempeño fonológico y actividad bioeléctrica auditiva en un niño con trastorno fonológico

Phonological performance and auditory bioelectric activity in a child with phonological disorder

Recibido: 15/06/2017. Aceptado: 11/09/2017.

María Victoria Díaz-Franco^{1,2} • Katherine Esse-Avendaño¹ • Natalia Priscila Riffo-Rojas¹ • Marlis Constanza Zimmermann-González¹ • Juan José Fernández-Gutiérrez^{1,2} • María Inés Carmona-López^{1,2}

¹ Universidad Autónoma de Chile - Facultad de Salud - Carrera de Fonoaudiología - Temuco - Chile.

² Universidad Autónoma de Chile - Instituto de Ciencias Biomédicas - Centro de Investigaciones Multidisciplinarias de la Araucanía - Temuco - Chile.

Correspondencia: María Inés Carmona-López. Centro de Investigaciones Multidisciplinarias de la Araucanía, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile. Calle Porvenir 708. Teléfono: +56 45 2895141. Temuco. Chile. Correo electrónico: mcarmonal@uautonoma.cl.

| Resumen |

Introducción. El trastorno fonológico es un déficit en la percepción, organización y producción fonológica del lenguaje. Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral identifican cambios electrofisiológicos generados en la vía auditiva, por tanto, el presente estudio pretende demostrar la utilidad de tales potenciales en la caracterización de los pacientes con trastornos fonológicos, permitiendo así evidenciar una alteración en la actividad bioeléctrica de la vía auditiva.

Presentación del caso. Se presenta el caso de un menor con trastorno fonoaudiológico evaluado por medio de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, previa evaluación de la vía auditiva periférica excluyendo patologías adyacentes. El análisis de los resultados verifica que, en tiempo de transmisión del estímulo al recorrer la vía auditiva, se generó un aumento en las latencias absolutas de las ondas I, III y V, con aumento en las desviaciones estándar de la prueba.

Conclusiones. Puede existir asociación entre el desarrollo fonológico y la actividad bioeléctrica de la vía auditiva, además, aumentando la muestra se podría generar una evaluación objetiva que valore algunas alteraciones del lenguaje en niños.

Palabras clave: Trastorno fonológico; Trastornos de la percepción auditiva; Tronco encefálico (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Phonological disorder is a deficit in the perception, organization and phonological articulation of speech. Brainstem auditory evoked potentials identify electrophysiological changes generated in the auditory pathway. This study aims to demonstrate the usefulness of such potentials to characterize patients with phonological disorders and expose alterations in the bioelectric activity of the auditory pathway.

Case presentation: This paper presents the case of a child with a phonological disorder evaluated using brainstem auditory evoked potentials, after evaluating the peripheral auditory pathway to rule out adjacent pathologies. The analysis of the results confirms that, during the transmission of the stimulus when crossing the auditory path, an increase was generated in the absolute latencies of waves I, III and V, with an increase in the standard deviations of the test.

Conclusions: An association between phonological development and bioelectric activity of the auditory pathway may exist. A larger sample could lead to an objective evaluation that assesses some language disorders in children.

Keywords: Speech Sound Disorder; Auditory Perceptual Disorders; Brain Stem (MeSH).

Díaz-Franco MV, Esse-Avendaño K, Riffo-Rojas NP, Zimmermann-González MC, Fernández-Gutiérrez JJ, Carmona-López MI. Desempeño fonológico y actividad bioeléctrica auditiva en un niño con trastorno fonológico. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):499-503. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65373>.

Díaz-Franco MV, Esse-Avendaño K, Riffo-Rojas NP, Zimmermann-González MC, Fernández-Gutiérrez JJ, Carmona-López MI. [Phonological performance and auditory bioelectric activity in a child with phonological disorder]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):499-503. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65373>.

Introducción

Un niño con desarrollo típico produce palabras del lenguaje adulto con simplificaciones fonológicas, estas le facilitan la palabra adulta poniéndola al alcance de sus habilidades según estadio evolutivo (1).

El trastorno fonológico (TF) es un desorden del lenguaje donde existe dificultad en la producción de sonidos del habla; esta se considera una alteración a nivel de desempeño fonológico, el cual se subdivide en tres componentes principales: producción, percepción y organización (2).

Existen estudios que enfatizan la importancia del uso de los potenciales evocados auditivos (PEA) como evaluación objetiva para comprender los trastornos del lenguaje a nivel neurofisiológico. Esta evaluación se hace con el fin de identificar cambios que ocurren a lo largo de las vías centrales de la audición, algunos de los cuales tienen manifestaciones clínicas muy sutiles (3,4). Una de las clasificaciones de los PEA se establece según el tiempo de aparición de la respuesta después de emitido el estímulo, pudiendo ser temprana, media o tardía, según las latencias de las respuestas (5).

Dentro de los PEA de latencia temprana, los más utilizados desde el punto de vista clínico son los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), que representan las respuestas bioeléctricas provocadas en las estructuras de la vía auditiva desde el nervio auditivo hasta la porción superior del tronco cerebral y que, tras la presentación de un estímulo acústico transitorio (6), arrojan información sobre la integridad de dichas estructuras.

La Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica, organismo rector que limita las aplicaciones de los PEA de latencia temprana, recomienda para la toma de PEATC una serie de normas que favorecen su interpretación, sin embargo cada laboratorio es responsable de normalizar los valores de latencia para el uso de sus equipos (7), es por esto que en diversos estudios los autores han normalizado los resultados según edad de los participantes.

Delgado-Hernández *et al.* (6), en 2003, normalizaron los valores de los PEATC en adultos normoyentes desde los 26 a los 67 años y señalaron que la media para la onda I es de 1.49ms (0.11), para la onda III es de 3.73ms (0.15) y para la onda V es de 5.53ms. (0.21). Para las interondas I-III los valores de media fueron 2.24ms (0.13); para III-V, 1.8ms (0.18), y para I-V, 4.04ms. (0.16).

Gonçalves *et al.* (5), en 2011, observaron una alteración en la respuesta auditiva evocada con una latencia significativamente más larga para las ondas I, III y V en comparación con los niños sin TF, concluyendo que las primeras etapas del procesamiento de la vía auditiva de un estímulo acústico no son similares entre los niños en desarrollo típico y aquellos con TF. Estos hallazgos sugieren que existen anomalías en la vía auditiva del tallo cerebral en niños con TF.

Por su parte, Leite *et al.* (2) realizaron una investigación sobre los valores en las respuestas neurofisiológicas de los PEATC en niños con desarrollo típico y niños con TF. Tras el análisis estadístico, demostraron que las latencias de las onda III, e interonda I-III y I-V registradas en la primera evaluación electrofisiológica fueron significativamente más largas en niños con TF que en niños con desarrollo típico, lo que sugirió que los niños con este tipo de trastorno tienen problemas auditivos en las vías del tronco cerebral y la región cortical, las cuales pueden mejorar con la terapia del habla (2).

Los niños que presentan TF muestran un déficit en la percepción, organización y producción fonológica del lenguaje, esto se puede observar cuando el menor no consigue producir un sonido de manera verbal. Tales alteraciones pueden ser provocadas por un retraso en el paso de la información por la vía auditiva, lo que podría ser medible a través de una evaluación objetiva como la de PEATC.

La presente investigación tiene por objetivo demostrar la utilidad de los PEATC en la caracterización de los pacientes con trastornos fonológicos mediante la presentación de un caso clínico.

Materiales y métodos

La investigación se enmarcó como un reporte de caso correspondiente a un infante de 5 años y 11 meses que presentó TF. La participación del niño fue autorizada por los padres, quienes eran los apoderados, mediante la firma de un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile bajo el acta No. 038-15.

La selección del usuario se llevó a cabo bajo la referencia del informante clave, quien señaló al menor con posible diagnóstico de TF. El niño se encontraba escolarizado y asistiendo media jornada a una escuela de lenguaje, donde recibía apoyo pedagógico diferencial, realizado por educadora diferencial, y fonoaudiológico enfocando en el trastorno de lenguaje que presentaba. Para confirmar el diagnóstico, fue preciso aplicar pruebas que evaluaran diferentes aspectos del lenguaje.

Instrumentos utilizados

Las pruebas utilizadas para la evaluación y diagnóstico de TF incluyeron el test para evaluar procesos de simplificación fonológica—en su versión revisada (8)—, que es un instrumento normado y editado por la Escuela de Fonoaudiología de la Universidad de Chile para la detección de niños con TF y que presenta una confiabilidad de 0.90 (alfa Cronbach); el test de comprensión auditiva del lenguaje en niños de 3 a 6 años con 11 meses (9), adaptado y aplicado en niños chilenos por la fonoaudióloga María Mercedes Pavez con una confiabilidad con el método test-retest; el test exploratorio de gramática española de Toronto (10), que evalúa el desempeño gramatical en niños de 3 a 6 años con 11 meses, bajo normas obtenidas en Chile para su aplicación y cuya confiabilidad se realizó con la prueba estadística de Spearman; el test de discriminación auditiva de fonemas (4), creado por estudiantes de Fonoaudiología de la Universidad de Chile y que presenta confiabilidad con prueba t-Student, y la prueba destinada a evaluar habilidades metalingüísticas de tipo fonológico en niños de 4 años y 9 meses a 6 años y 2 meses (11), creada por Paula Yakuba de la Universidad Católica de Chile y que presenta una confiabilidad de 0.78 (alfa de Cronbach). Además, se realizaron evaluaciones del estado auditivo periférico y central como la videotoscopia (videotoscopia welch allyn), audiometría tonal liminar (audiómetro GSI 61 clinical audio), prueba de discriminación de la palabra, timpanometría (GSI Tymptstar) y PEATC (modelo EPIC PLUS Labat).

Procedimiento

Se entregó una hoja informativa del estudio a realizar y el consentimiento informado a los padres del participante, quienes consintieron el acceso a la toma de muestra a su hijo, entendiendo todo el proceso. Se aseguró la confidencialidad de los resultados y, posterior a la aceptación, se aplicaron dos pruebas fonoaudiológicas con normalización chilena como criterio de exclusión para verificar que el único nivel del lenguaje afectado fuera el fonológico; estas pruebas fueron el test para la comprensión auditiva del lenguaje y el test exploratorio de gramática española (9 y 10). Se verificó que ambas pruebas arrojaron normalidad en el sujeto de estudio.

Verificada la normalidad de la audición periférica, se aplicó la prueba de PEATC para describir los valores de latencia temprana para cada onda. Teniendo en cuenta los parámetros de estimulación del equipo, la intensidad de estimulación de 80 dB nHL (con un estímulo click) y la tasa de estimulación de 21.1 click/seg, se realizaron 2 000 promediaciones y se utilizó un filtro Notch pasa alto sobre 200Hz y pasa bajo sobre 1 500 Hz; se ubicaron los electrodos previa limpieza de la zona con gel abrasivo Nuprep® para disminuir la impedancia de la piel, la cual se mantuvo <5kΩ; se adhirieron los electrodos a la piel del sujeto mediante la pasta conductiva Ten20®, y estos se ubicaron según el Sistema Internacional de Nomenclatura de Electrodos 10-20. Para el envío del estímulo sonoro se utilizaron audífonos de inserción marca 3M Company, modelo eartone y tipo 3A10. Se realizaron dos repeticiones de la prueba para corroborar que la morfología de las ondas se asemejara entre ellas.

Resultados

A continuación, en la Tabla 1 se sintetizan los puntajes y las valoraciones de los test aplicados al TF.

Tabla 1. Puntaje y valoración obtenidos en la aplicación de los test para la evaluación del trastorno fonológico.

Test	Puntaje obtenido	Valoración
Exploratorio de gramática española		
• Compresión	39	
• Expresión	31	Desarrollo gramatical normal
De comprensión auditiva del lenguaje		
• Vocabulario	89	Normal
• Morfología	36	Normal
• Sintaxis	44	Normal
	9	Normal
De evaluación de procesos de simplificación fonológica (revisado)		
• Estructura silábica	27	Déficit
• Sustitución	12	Riesgo
• Asimilación	11	Déficit
	4	Normal
De discriminación auditiva de fonemas	5	Déficit
Prueba de habilidades metalingüísticas fonológicas		
• Sonidos finales de palabras	38	Normal
• Sonidos iniciales de palabras	7	Normal
• Segmentación silábica de palabras	8	Normal
• Inversión de sílabas de palabras	8	Normal
• Sonido de letras	4	Riesgo
• Síntesis fonémica de palabras	7	Normal
	4	Riesgo

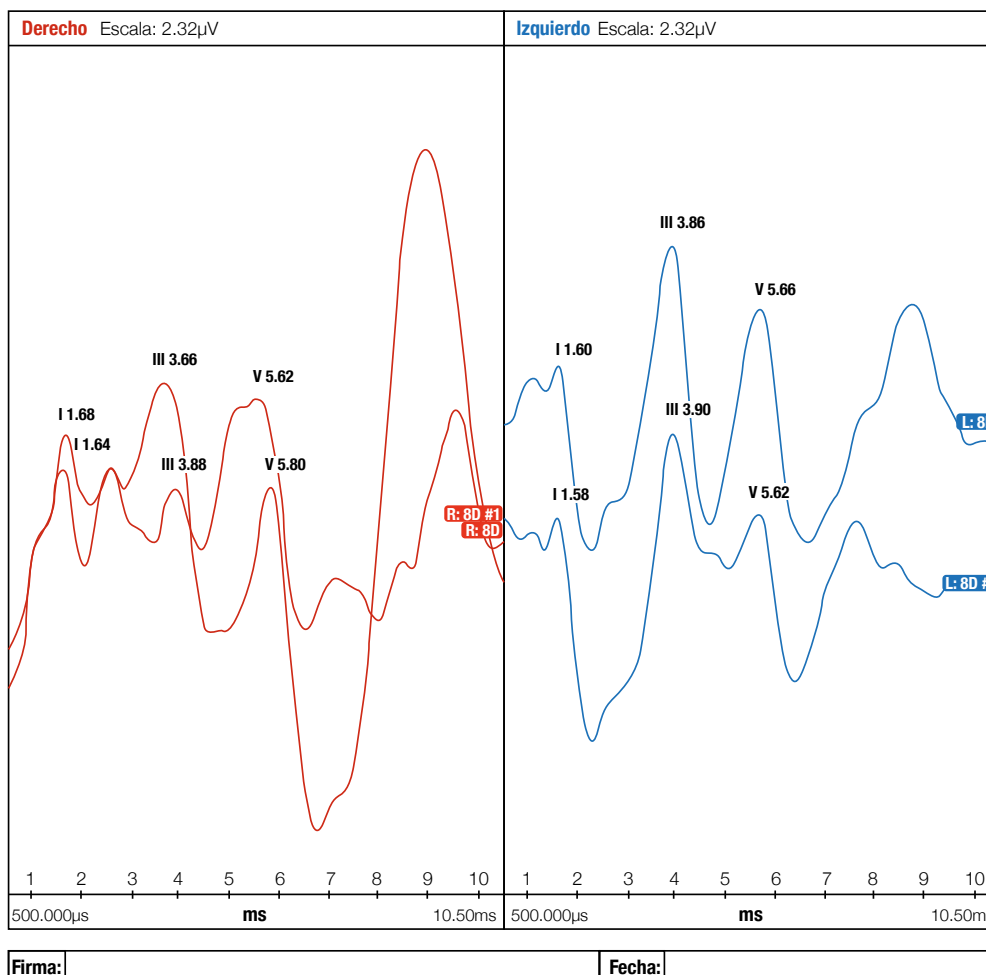
Fuente: Elaboración propia.

La Figura 1 muestra un registro de PEATC realizado con el procedimiento antes descrito; allí se observan los componentes de

las ondas I, III y V en conjunto con los valores de latencias absolutas y latencias interondas por oído (Tabla 2).

NeuroOtologic Adults

AC [ER-3A], Click - 21/s, HPF=150Hz, LPF=2000Hz

**Figura 1.** Registro de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral del sujeto en estudio.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

Tabla 2. Latencias absolutas e interondas por oído correspondientes al sujeto en estudio.

Oído derecho						Oído izquierdo					
Latencias absolutas *			Latencias interondas *			Latencias absolutas *			Latencias interondas *		
I	III	V	I-III	III-V	I-V	I	III	V	I-III	III-V	I-V
1.66	3.77	5.71	2.11	1.94	4.05	1.59	3.88	5.64	2.29	1.76	4.05

* Valores expresados en milisegundos a intensidad de 80 dB nHL.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

El sujeto de estudio presenta la latencia absoluta de la onda I a 1.63ms a una intensidad de 80 dB nHL y las latencias interondas I-III, III-V y I-V dentro de parámetros normales, arrojando también normalidad en el tiempo de conducción central. Según los resultados obtenidos

en la investigación realizada por Delgado-Hernández *et al.* (6) —normalizada por edad según lo descrito en la introducción de este trabajo—, sería posible indicar que existe un aumento por encima de 1.2 desviación estándar (σ) en la latencia absoluta de la onda I.

Al analizar los resultados del sujeto de estudio, y teniendo en cuenta que no se contaba con normas para hacer este análisis, se decidió compararlos con diferentes autores. Se tomó como referencia la investigación de Gonçalves *et al.* (5), quienes, siguiendo el Sistema de Nomenclatura Internacional de Electrodo 10-20, obtuvieron para su grupo control latencias absolutas de onda I 1.43ms (0.09), onda III 3.53ms (0.09), onda V 5.41ms (0.1) e interondas I-III 2.1ms (0.13), III-V 1.92ms (0.11) y I-V 4.02ms (0.1). En el presente estudio se colocaron los electrodos de igual forma que los autores antes citados y los resultados arrojaron que la latencia absoluta de la onda I mostró un aumento de 2.2 σ , la onda III de 3.3 σ y la onda V de 3 σ (Figura 2). Con respecto a los valores de las latencias interondas I-III, III-V y I-V, los valores se enmarcan dentro de parámetros normales, arrojando normalidad en el tiempo de conducción central.

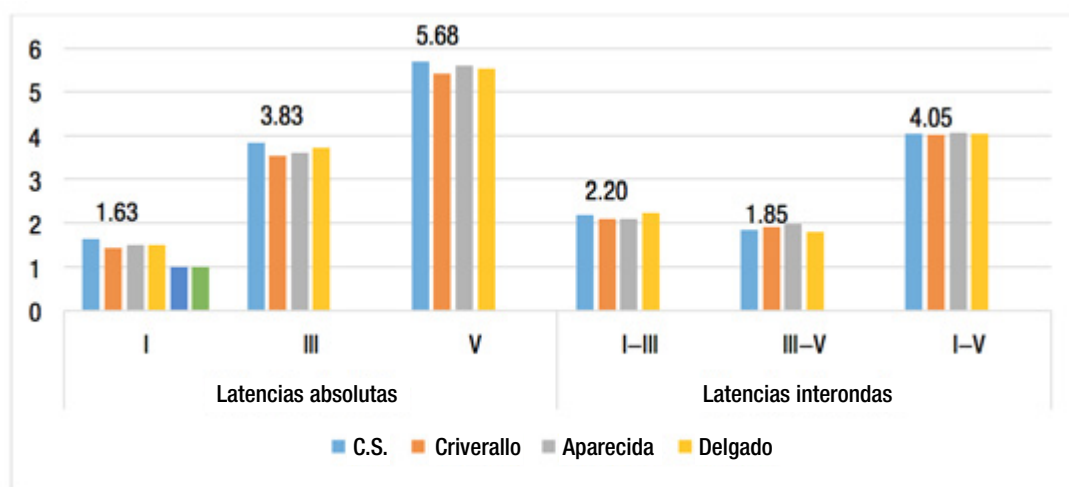


Figura 2. Comparación entre las latencias absolutas e interondas del sujeto estudiado y las de diferentes autores.

Fuente: Elaboración propia.

Según los resultados obtenidos por Leite *et al.* (2), en cuyo estudio se comparaban niños con y sin TF, el grupo control obtuvo latencias absolutas para onda I de 1.5ms (0.09), onda III de 3.61 (0.11) y onda V de 5.59 (0.12). Para las latencias interonda sus resultados fueron 2.11 (0.12) para la I-III, 1.95 (0.07) para la III-V y 4.08 (0.11) para la I-V. El sujeto aquí estudiado presentó un aumento 1.4 σ en la onda I y 2 σ en las ondas III y V (Figura 2). Las latencias interondas I-III, III-V y I-V se enmarcaron dentro de parámetros normales y, por lo tanto, arrojaron normalidad en el tiempo de conducción central en comparación con Leite *et al.* (2).

Por último, en la latencia absoluta de la onda I se observa un aumento significativo en el tiempo de presentación de la onda al comparar el sujeto de estudio con las investigaciones de Leite *et al.* (2), Gonçalves *et al.* (5) y Delgado-Hernández *et al.* (6). La latencia absoluta de la onda III muestra un aumento significativo situado fuera de la normalidad y en la latencia absoluta de la onda V al ser comparada con Leite *et al.* (2) y Gonçalves *et al.* (5). Asimismo, se observó un aumento en el tiempo de conducción según el estudio de Gonçalves *et al.* (5) (Figura 2).

Conclusiones

Según estos resultados, podría existir algún grado de asociación entre el desempeño fonológico y la actividad bioeléctrica de la vía auditiva en el niño con TF; sin embargo, para corroborarlo, es necesario realizar

un análisis exhaustivo por medio de una muestra significativa, junto con pruebas audiológicas que evalúen la respuesta auditiva-cortical.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

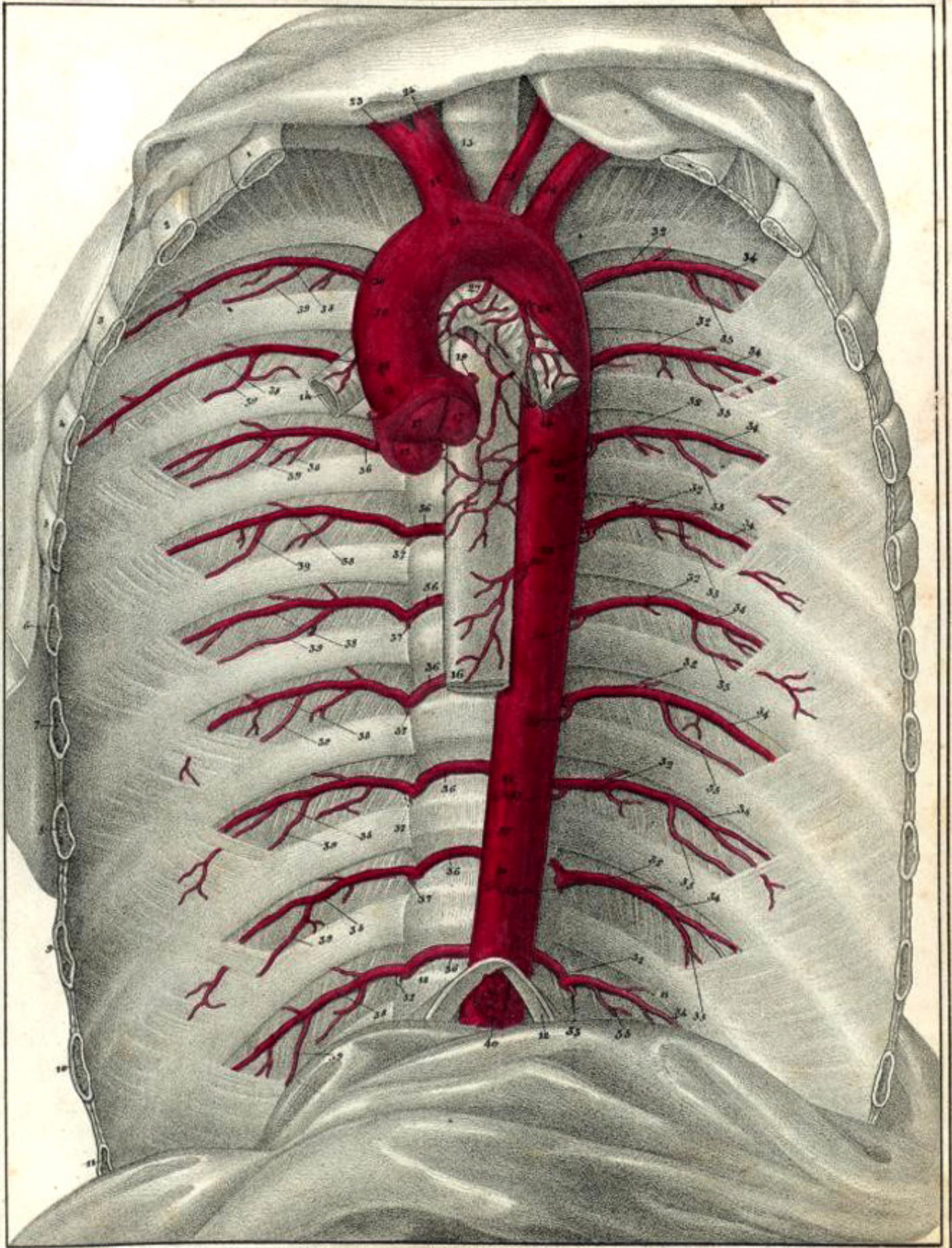
Agradecimientos

Al director de la carrera de Fonoaudiología de la Universidad Autónoma de Chile (Temuco), el fonoaudiólogo Don Juan Bastias Ardiles por autorizar la realización de este trabajo en los laboratorios de audiológica de dicha universidad y mostrar siempre todo su apoyo a nuestro grupo de trabajo.

Referencias

1. Acosta D, Lanzavecchia C. La Lectura y la Escritura en el Trastorno Fonológico [tesis]. Mendoza: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Aconcagua; 2010 [cited 2018 May 23]. Available from: <https://goo.gl/WNkhvd>.

2. **Leite RA, Wertzner HF, Gonçalves IC, Magliaro FC, Matas CG.** Auditory evoked potentials: predicting speech therapy outcomes in children with phonological disorders. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(3):212-8. <http://doi.org/cp5m>.
3. **Canales-Domínguez S, Cifuentes-Saravia P, Guzmán-Madariaga C, Saldías O'Hrens M, Vidal-Saldivia A.** Desempeño de la Conciencia Fonológica en niños con TEL de 5 años [tesis]. Santiago de Chile: Facultad de Medicina, Universidad de Chile; 2006 [cited 2018 May 23]. Available from: <https://goo.gl/XhKwdp>.
4. **Carmona L, Flores S, Romero L.** Creación y aplicación de un test de discriminación auditiva de fonemas a una muestra de niños Chilenos normales de 3.0 a 5.11 años de edad [tesis]. Santiago de Chile: Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile; 1986 [cited 2018 May 23]. Available from: <https://goo.gl/pWEsAn>.
5. **Gonçalves IC, Wertzner HF, Samelli AG, Matas CG.** Speech and non-speech processing in children with phonological disorders: an electrophysiological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(2):293-8. <http://doi.org/ckh9jh>.
6. **Delgado-Hernández J, Zenker-Castro F, Barajas-de Prat JJ.** Normalización de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral I: resultados en una muestra de adultos normoyentes. *Auditio: Revista Electrónica de Audiología*. 2003 [cited 2018 May 23];2:13-8. Available from: <https://goo.gl/HmqH2D>.
7. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9C: Guidelines on Short-Latency Auditory Evoked Potentials. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(2):157-67.
8. **Pavez MM, Maggiolo M, Coloma CJ.** Test para evaluar los procesos de simplificación fonológica. TEPROSIF-R. Santiago de Chile: Ediciones Universidad Católica de Chile; 2009.
9. **Pavez MM.** Test para la Comprensión Auditiva del Lenguaje de E. Carrow. Aplicación en Chile. Santiago de Chile: Ediciones Universidad de Chile; 2004.
10. **Pavez MM.** Test Exploratorio de Gramática Española de A. Toronto. Santiago de Chile: Ediciones Universidad de Chile; 2010.
11. **Yakuba-Vives P.** Prueba destinada a evaluar habilidades metalingüísticas de tipo fonológicas (PHMF) [tesis de maestría]. Santiago de Chile: Facultad de Educación, Pontificia Universidad Católica de Chile; 1999.



REPORTE DE CASO

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63503>

Caracterización clínica y molecular en hipercolesterolemia familiar homocigota

Clinical and molecular characterization in homozygous familial hypercholesterolemia

Recibido: 29/03/2017. Aceptado: 27/06/2017.

Erika Andrea Rincón¹ • Juan Esteban Gómez¹ • Harry Mauricio Pachajoa^{1,2}¹ Fundación Valle del Lili - Servicio de Cardiología - Santiago de Cali - Colombia.² Universidad ICESI - Facultad de Ciencias de la Salud - Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) - Santiago de Cali - Colombia.Correspondencia: Harry Mauricio Pachajoa. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI. Calle 18 No. 122-135, bloque L, piso 5. Teléfono: +57 2 5552334, ext.: 8075. Cali. Colombia. Correo electrónico: hmpachajoa@icesi.edu.co.

| Resumen |

Introducción. La hipercolesterolemia familiar homocigota es un desorden genético raro que se caracteriza por niveles muy elevados de colesterol y por una pobre respuesta al tratamiento farmacológico convencional (estatinas, ezetimibe). El estudio molecular es un recurso importante que puede impactar de forma positiva en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes; sin embargo, este tipo de estudio no siempre está disponible en todos los centros de atención. El resultado de estas pruebas genéticas permite identificar pacientes que se pueden beneficiar de nuevas opciones terapéuticas asociadas a mayor disminución de colesterol total y LDL.

Presentación de casos. Se presentan los casos de dos hermanas con hipercolesterolemia severa y pobre respuesta al tratamiento farmacológico convencional, en quienes el diagnóstico molecular confirmó una mutación en homocigosis del gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad. Con base en estos resultados, en ambos casos se adicionó un inhibidor selectivo de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos al manejo hipolipemiante convencional, con lo que se logró una reducción de más del 49% en los niveles séricos de colesterol total y LDL.

Conclusión. Las pruebas moleculares son una herramienta importante para definir el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Palabras clave: Hipercolesterolemia familiar; Colesterol LDL; Mutación (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare genetic disorder characterized by very high cholesterol levels and poor response to conventional pharmacological treatment (statins, ezetimibe). Molecular study is an important resource that may have a positive impact on the treatment and prognosis of these patients; however, this type of study is not always available in all care centers. The results of these genetic tests allow identifying patients who can benefit from new therapeutic options associated with a higher decrease of total and LDL cholesterol.

Case presentation: This paper presents the cases of two sisters with severe hypercholesterolemia and poor response to conventional pharmacological treatment, in whom molecular diagnosis confirmed a homozygosis mutation in the low density lipoprotein receptor gene. Based on these results, in both cases, a selective microsomal triglyceride transfer protein inhibitor was added to conventional lipid-lowering therapy, which resulted in a decrease of serum levels in total and LDL cholesterol by more than 49%.

Conclusion: Molecular tests are an important tool to define the diagnosis, prognosis and treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia.

Keywords: Hypercholesterolemia; Cholesterol; Mutation (MeSH).

Rincón EA, Gómez JE, Pachajoa HM. Caracterización clínica y molecular en hipercolesterolemia familiar homocigota. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):505-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63503>.

Rincón EA, Gómez JE, Pachajoa HM. [Clinical and molecular characterization in homozygous familial hypercholesterolemia]. Rev. Fac. Med. 2018;66(3):505-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63503>.

Introducción

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es un desorden autosómico dominante. A lo largo de la historia se ha reportado una prevalencia de 1 por cada 1 000 000 habitantes; sin embargo, datos recientes sugieren que esta cifra puede estar entre 1 por

cada 300 000 a 160 000 habitantes, o incluso puede ser mayor en poblaciones con características especiales o con mayor frecuencia de consanguinidad (1,2).

Esta patología es causada principalmente por la mutación de ambos alelos del gen del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR) (3) y, con menor frecuencia, por mutación de apolipoproteína B100,

proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9) o proteína adaptadora del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) 1 (4).

La HFHo se caracteriza por la presencia de hipercolesterolemia severa (colesterol total >500 mg/dl [>13 mmol/l]), xantomas, xantelasmas y enfermedad cardiovascular severa, que se puede manifestar de forma muy prematura y que en ausencia de tratamiento adecuado ocasiona muerte a edades tempranas (4-6). La actividad residual del LDLR determina la severidad del fenotipo y afecta la respuesta al tratamiento farmacológico (7). Si bien las pruebas genéticas son muy útiles para un diagnóstico certero, un tratamiento oportuno y una modificación del pronóstico, no es usual que sean solicitadas, además el acceso a este recurso es limitado (8).

La mayoría de los pacientes con HFHo responden de manera inadecuada al tratamiento hipolipemiente convencional (estatinas, ezetimibe) (9-12), por lo que se han investigado nuevas intervenciones que han mostrado un beneficio adicional en la reducción de valores de colesterol total y LDL (13); dentro de estos tratamientos se encuentran lomitapida, inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos [MTTP]; mipomersen, inhibidor de apoB-100, y Evolocumab y Alirocumab, inhibidores de PCSK-9 y aféresis.

Se presenta el caso de dos hermanas con diagnóstico clínico, bioquímico y molecular de HFHo, lo cual permitió enfocar y optimizar el manejo farmacológico hipolipemiente y lograr una reducción significativa en los niveles séricos de colesterol total y LDL sin nuevos eventos cardiovasculares.

Presentación de los casos

Pacientes de sexo femenino de 43 (paciente 1) y 56 años (paciente 2), ambas con antecedente de hipercolesterolemia severa, hipertensión arterial y enfermedad coronaria multivaso, por lo que requirieron intervención coronaria percutánea y quirúrgica con anticipación. Al examen físico tenían xantelasmas y xantomas múltiples en las extremidades (Figuras 1 y 2). En cuanto a los antecedentes familiares, tenían un hermano con hipercolesterolemia familiar que falleció a los 33 años de edad por muerte súbita. La paciente 1 recibía losartán, metoprolol, hidroclorotiazida, clopidogrel y ácido acetilsalicílico y la paciente 2 recibía enalapril, carvedilol y ácido acetilsalicílico; ambas recibían rosuvastatina (40 mg/día) y ezetimiba (10 mg/día). A pesar del tratamiento farmacológico hipolipemiente intensivo, no se habían logrado metas de control lipídico (colesterol total y LDL).



Figura 1. Paciente 1. A) Xantelasmas; B) xantomas en codo; C) xantomas en mano.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

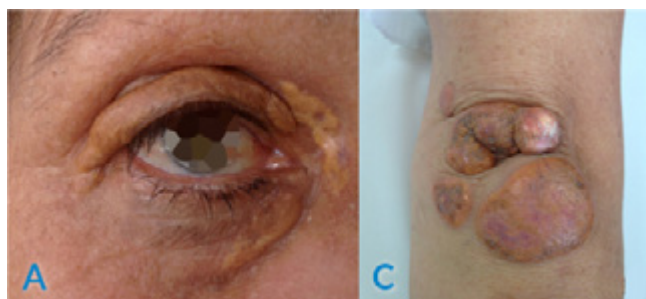


Figura 2. Paciente 2. A) Arco corneal y xantelasmas; B) xantomas en codo. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

Por lo anterior, en ambos casos se realiza secuenciación completa del gen LDLR que muestra delección en homocigosis de los exones 4 al 6 (p.Pro105_Gly314delinsArg), sin cambios en el marco de lectura o “*in frame*”. Estos exones codifican el dominio de unión al ligando de LDLr que facilita la interacción con lipoproteínas, por lo tanto, su delección resulta en una pérdida de unión de LDL a LDLr (Figura 1), lo cual se refleja en el aumento de la concentración plasmática de dicha lipoproteína. Esta mutación encontrada es de alelo defectuoso, es decir, existe función residual.

El mecanismo molecular que conduce a la delección de estos exones se conoce como “replicación con ruptura inducida mediada por microhomología” y se basa en la recombinación homóloga entre dos secuencias Alu, en este caso específico entre AluSq en el intrón 3 y AluSc en el intrón 6.

Teniendo en cuenta los hallazgos de las pruebas diagnósticas y la pobre respuesta al tratamiento hipolipemiente convencional, se decidió adicionar un inhibidor de la MTTP (lomitapida). En ambos casos la dosis inicial del medicamento fue 5 mg/día durante 1 mes y luego 10 mg/día. Por problemas con la aseguradora de las pacientes, el medicamento no fue suministrado durante un periodo de tiempo en el que el colesterol tuvo de nuevo un incremento importante (Figuras 3 y 4). Las dos pacientes tuvieron buena tolerancia al medicamento, no presentaron efectos adversos importantes y las enzimas hepáticas se mantuvieron dentro de rangos normales.

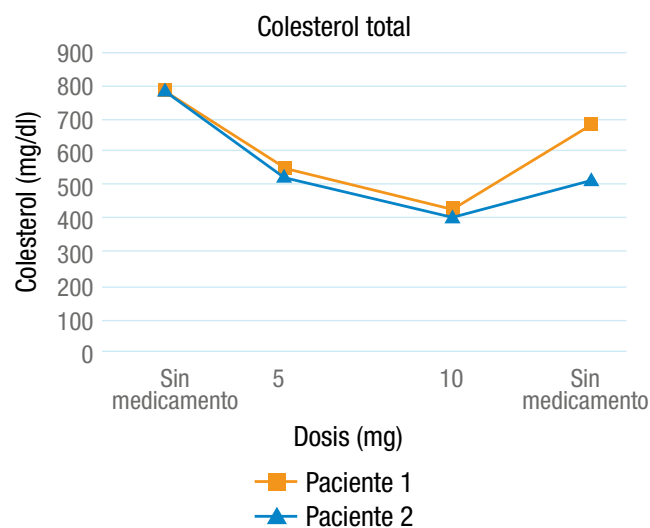


Figura 3. Niveles séricos de colesterol total relacionado con la dosis de lomitapida (adicionado al tratamiento hipolipemiente convencional).

Fuente: Elaboración propia.

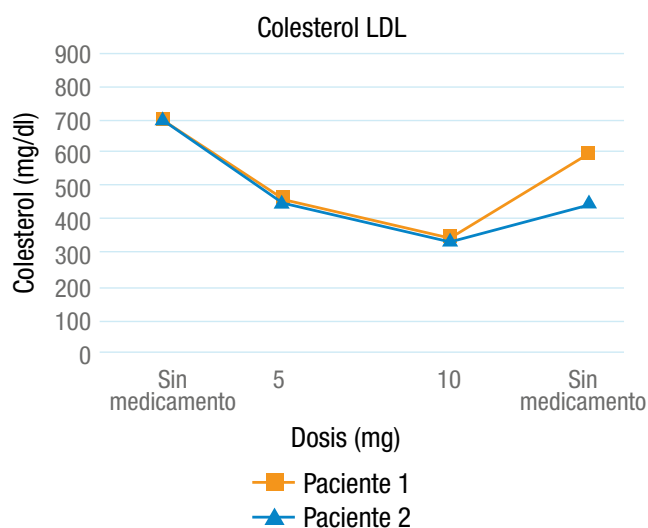


Figura 4. Niveles séricos de colesterol LDL relacionado con la dosis de lomitapida (adicionado al tratamiento hipolipemiente convencional). Fuente: Elaboración propia.

Discusión

El diagnóstico diferencial de la HFHo incluye hiperlipidemia familiar combinada, hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia), xantomatosis cerebrotendinosa, sitosterolemia e hipercolesterolemia familiar heterocigota grave (5). Aunque las características de cada patología pueden sugerir el diagnóstico clínico, en muchos casos es necesaria la realización de pruebas moleculares para confirmarlo (14).

Las características moleculares de pacientes con HFHo se han asociado con diferencias en el fenotipo, respuesta al tratamiento y riesgo de enfermedad coronaria temprana, por esto, la evaluación genética y los estudios moleculares son útiles para estimar la severidad clínica y el pronóstico de la enfermedad (7). Con respecto a la mutación de alelo defectuoso como la de las pacientes presentadas, se han mostrado diferencias en cuanto a las características clínicas en comparación con las mutaciones de alelo nulo; en estas últimas se ha reportado inicio de enfermedad coronaria a edades más tempranas más estenosis valvular aórtica y necesidad de trasplante hepático, además valores de colesterol sérico significativamente mayores respecto a los pacientes que tienen mutaciones de alelo defectuoso (15).

En las pacientes estudiadas se inició tratamiento con un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos [MTTP]. Aunque existen otras opciones terapéuticas que podrían haberse considerado, los inhibidores de Apo B-100 no están disponibles en la actualidad y los inhibidores de PCSK-9 son menos efectivos en pacientes con HFHo debido a que estos fármacos actúan incrementando la expresión del LDLR que ya está afectada en HFHo (16). Por otro lado, el uso de aféresis como manejo complementario no se consideró en estas pacientes debido a la excelente respuesta farmacológica observada hasta ahora. Es importante mencionar que este procedimiento no está disponible en la mayoría de instituciones en Colombia (17).

Con base en los resultados de las pruebas moleculares, se decidió iniciar tratamiento con un inhibidor selectivo de la MTTP, el cual ha demostrado eficacia como monoterapia o cuando se adiciona al manejo hipolipemiente convencional para el tratamiento de la HFHo (3,18). En los dos casos se inició manejo con 5 mg/día y luego 10 mg/día, además del tratamiento hipolipemiente convencional. En la décima semana de tratamiento se observó una reducción promedio de 49% para el colesterol total y LDL (Figuras 3 y 4). A pesar de ser

un corto tiempo de tratamiento, hubo porcentajes de disminución en los niveles séricos de colesterol (total y LDL) cercanos a lo reportado en la literatura (14).

Debido a la orientación dada por el estudio molecular, se logró optimizar el manejo de las pacientes, lo cual tuvo beneficios en las concentraciones de colesterol, que como se ha mostrado en estudios retrospectivos impacta de forma positiva en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con HFHo (15,16,19).

Conclusión

Las pruebas genéticas son una herramienta importante para el diagnóstico de la HFHo, por lo tanto el acceso a ellas podría impactar de manera significativa el pronóstico de los pacientes con esta patología, pues permite adicionar nuevas terapias hipolipemiantes que a su vez permiten lograr disminución importante en el nivel de colesterol total y LDL.

Consideraciones éticas

En el presente reporte de caso se contó con consentimiento informado por parte de las pacientes.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. **Stoekenbroek RM, Kees-Hovingh G, Kastelein JJP.** Homozygous familial hypercholesterolaemia: light at the end of the tunnel. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1169-71. <http://doi.org/cpbr>.
2. **Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al.** Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015;36(9):560-5. <http://doi.org/cpbs>.
3. **Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al.** Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6. <http://doi.org/f2fgjx>.
4. **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al.** Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57. <http://doi.org/f24xvp>.
5. **Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al.** Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2016;23(4):4-26. <http://doi.org/cpbt>.
6. **Martínez L, Ordóñez-Sánchez ML, Letona R, Olvera-Sumano V, Guerra MM, Tusi-Luna MT, et al.** Hipercolesterolemia familiar homocigota por la mutación c2271delT del gen del receptor LDL, detectada únicamente en Mexicanos. *Gac Med Mex.* 2011;147(5):394-8.

7. Chaves FJ, Real JT, García-García AB, Civera M, Armengod ME, Ascaso JF, *et al.* Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in a South European outbreed population: Influence of low-density lipoprotein (LDL) receptor gene mutations on treatment response to simvastatin in total, LDL, and high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4926-32. <http://doi.org/cpbv>.
8. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia : Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-8. <http://doi.org/f4n9fv>.
9. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, *et al.* Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1438-43. <http://doi.org/d57mnw>.
10. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, *et al.* Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(6):492-8. <http://doi.org/chxmks>.
11. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105(21):2469-75. <http://doi.org/b7dfhd>.
12. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1795-803. <http://doi.org/dgzzhf>.
13. Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1440(1):1-31. <http://doi.org/fft4h2>.
14. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68. <http://doi.org/dhz5hf>.
15. Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Saenz P, *et al.* Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: Insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):953-61. <http://doi.org/f835hq>.
16. Dixon DL, Sisson EM, Butler M, Higbea A, Muoio B, Turner B. Lomitapide and Mipomersen: novel lipid-lowering agents for the management of familial hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Nurs.* 2014;29(5):E7-12. <http://doi.org/f6g2vw>.
17. Stefanutti C, Julius U, Watts GF, Harada-Shiba M, Cossu M, Schettler VJ, *et al.* Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol.* 2017;11(4):858-871.e3. <http://doi.org/cpbw>.
18. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, *et al.* Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356(2):148-56. <http://doi.org/b62bnn>.
19. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, *et al.* Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-7. <http://doi.org/c6vc8v>.

Author Guidelines

The Revista de la Facultad de Medicina (Journal of the Faculty of Medicine) adheres to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

General guidelines

A. Submission of articles to the Revista de la Facultad de Medicina (Journal of the Faculty of Medicine)

Articles shall only be received at our OJS (Open Journal System) website (<http://goo.gl/rsVzGU>). Submission must include: article, metadata and complementary files (assignment of copyright <https://goo.gl/EfWPdX> and authorship responsibility <https://goo.gl/6zztk4>)

B. Languages of submission and language of publication

As of January 10, 2018 and in accordance with what the editorial of V65N2 (<https://goo.gl/HaZ37B>) states, all articles received shall begin a transition process for being published in English. In consequence, articles shall be received in English, Spanish and Portuguese, provided that the following terms are fulfilled:

I. Submissions in English

Articles written in English prior to its submission must be accompanied by a letter signed by a professional who demonstrates proficiency at an advanced level (C1 or above, duly certified) in which he or she that her or she has written or reviewed the article and that it complies with the minimum academic standards of language. Each submission will be reviewed and may be rejected if the journal staff concludes that it does not meet the minimum language requirements.

II. Submissions in Spanish and Portuguese

Authors shall attach (step 4 of the submission process) the Publication in English Commitment Letter (<https://goo.gl/4rhxxh>) signed by them in which they commit to translate the text into English, if the article is approved for publication. The project will be undertaken by one of the official translators of the journal, whose contact details will be provided by the Journal staff in a timely manner when the document reaches this stage of the process. Once the selected translator has received the payment (all of them will charge the same fee), the journal will be notified in order to submit the final version of the article for translation, after being proofread. Such version will be reviewed and approved by both the authors and the Journal. Current translation rate is 120 Colombian pesos per original word to be

translated (roughly 0.06 USD per word), the list of references will not be included in this service as it does not require to be translated. Exceptions will be considered for those authors who prove to experience difficulties regarding the payment of this service, for example, authors residing in countries such as Venezuela or Cuba due to the exchange rate in these countries.

C. Authorship

Those appointed as authors of articles submitted to our Journal must fully comply with the authorship criteria established in the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME), section II, subsections A and B (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)

D. Structure of articles – General sections

In accordance with the ICJME recommendations, before submitting an article, authors must verify it has the following general structure (please, keep in mind that according to the type of article a specific structure will also be required, for further details please see Section E of these guidelines)

I. Title page:

1. Provide a title in the language in which the article is written
2. Provide a title in a second language (English or Spanish depending on which language is written the article)
3. Provide a short title no longer than 40 characters (including blank spaces)
4. All authors' full names and last names must be stated; their institutional affiliation must be identified with superscript Arabic numerals.
5. Institutional affiliation for each author must be presented without specifying positions, only institutions and sections/departments within them shall be included.
6. Provide the ORCID number for each author.
7. Complete contact details of the main author or the corresponding author must be provided (name, institutional address, telephone, city, country, email).
8. Word count: please state the total number of words that make up the article without taking into account words included in titles, abstracts, acknowledgments, tables, figures, and the list of references. The number of words must not exceed the maximum allowed for each the type of article (see Section F)
9. Number of figures and tables: please state the total number of tables and figures included in the article. The maximum numbers of tables and figures allowed is 6.

II. Abstract (in Spanish)

1. It must not exceed 200 words.
2. References must not be included.
3. In case of experimental studies, protocol (clinical trial) registry number must be included in the last line of the abstract, example: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>
4. Original research articles, review articles and short communications must have an abstract made up the following sections: "introduction", "objective", "materials and methods", "results" and "conclusions".
5. For case reports, abstracts shall be presented in accordance with the CARE checklist of information to include when writing a case report (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), item 3, Abstract.
6. *Keywords* (in Spanish): Include 3 to 6 exact descriptors from DeCS Bireme (<http://decs.bvs.br/>).

III. Abstract

1. It must not exceed 200 words.
2. References must not be included.
3. In case of experimental studies, protocol (clinical trial) registry number must be included in the last line of the abstract, example: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>
4. Original research articles, review articles and short communications must have an abstract made up the following sections: "introduction", "objective", "materials and methods", "results" and "conclusions".
5. For case reports, abstracts shall be presented in accordance with the CARE checklist of information to include when writing a case report (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), item 3, Abstract.
6. *Keywords*: Include 3 to 6 exact MeSH descriptors (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

IV. Introduction

The summarized rationale of the study must be included in this section. Furthermore, at the end of this section, the purpose of the study must be clearly stated. Only the references required to support the ideas depicted here are to be included.

V. Materials and methods

The type of study and the methodology used (sample identification, selection criteria, statistical methods, etc.) shall be described here. If the procedures performed during the study involved humans or animals, authors must explicitly state that they followed the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki (2013) and any other applicable national regulations, said documents must be duly referenced. Additionally, it must be clearly expressed that the study was approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was carried out, and the corresponding letter of approval from the ethics committee must be enclosed.

In case of experimental studies, registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication is mandatory. An example of a public trial registry can be found at <https://clinicaltrials.gov>. The

clinical trial registration number must be included in the last line of the abstract.

VI. Results

The results obtained in the study must be presented in a logical and coherent way. Data can be shown in tables or figures, but not simultaneously in both. Avoid repeating the data presented in tables and figures within the body of the article, and do not combine the presentation of results with your discussion, as the latter has its own section.

VII. Discussion

In this section, results obtained in the study must be addressed without making a general review of the subject. Authors must only discuss the new and most relevant aspects presented by the study and the conclusions proposed from them. Limitations of the research and the agreement or disagreement of findings reported in the article with other studies on the subject, duly referenced, must be reported.

VIII. Conclusions

Conclusions must be related to the objectives of the study described in the "introduction" section. Do not draw conclusions that are not supported by the findings of your study or that are supported by a work that has not yet been finalized. If appropriate, create new hypotheses but present them as such. Propose your recommendations.

IX. Conflict of interests

Please state, based on the funding sources of the study or any other reason, whether the authors have a conflict of interest or not. Authors must complete and sign the Conflict of Interest Disclosure Form of the ICJME (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms>) and attach it to the submission (step 4).

X. Funding

Please state if the study was funded by external sources and if they influenced its completion.

XI. Acknowledgment

Express your gratitude only to people and institutions that have contributed substantially to your work. Authors are responsible for acknowledging the people or institutions that could be recognized as contributors to the results of the work and its conclusions by the readers.

XII. Tables, figures and references

1. Tables

A maximum of 6 tables and/or figures is allowed. Tables shall be editable, have a title, be listed in order of appearance, be mentioned within the body of the article and be included immediately after the paragraph in which they are first mentioned. If abbreviations are used, they must be clarified in table footers. If a table already published is partially or totally reproduced, the corresponding reference must be added and a letter of permission for its reproduction must be

attached. If a table is created by the authors, the legend "Source: own elaboration." must be included.

2. Figures

A maximum of 6 tables and/or figures is allowed. Figures must be editable and have a minimum 30 dpi resolution. Figures include any type of illustration other than tables (graphics, x-rays, photographs, etc.) and must be listed in order of appearance. Every figure shall be mentioned within the body of the article and included immediately after the paragraph in which it is first mentioned. If abbreviations are used, they must be clarified in figure footers. Titles and legends must not be included in the figure but below it. If a figure already published is partially or totally reproduced, the corresponding reference must be added and a letter of permission for its reproduction must be attached. If a table is created by the authors, the legend "Source: own elaboration." must be included.

Please refrain from including any description in figures footers, such explanations shall only be included in the main text of the article.

XIII. References

Both in-text and end references must conform strictly to the Vancouver style adopted by the ICJME in its recommendations. References must be introduced in order of appearance and identified by Arabic numerals in parentheses, without superscripts, at the end of the sentence or paragraph where they are alluded to. For a complete guide on the Vancouver system, please go to <https://goo.gl/XdCdMS> or <https://goo.gl/8DJ5Er>.

E. Type of articles accepted – Specific structure

In addition to the general structure described above, each type of article must meet the following requirements:

I. Editorial

An editorial is a paper written by the editor, by a member of the Editorial Board or by a guest researcher on orientations in the subject domains of the journal.

The maximum number of words allowed for Editorials, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 1000.

II. Original research

Original research articles are papers that present in detail the original results of both research projects already finished and biomedical researches. It is an unpublished text that provides new information on specific aspects, as well as relevant contributions to scientific knowledge.

Original research articles shall have a structured abstract and must comply with the general structure for writing articles required by the Revista de la Facultad de Medicina (see Section D).

If the procedures performed during the study involved humans or animals, authors must explicitly state that they followed the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki (2013) and any other applicable national regulations, said documents must be duly referenced. Additionally, it must be clearly expressed that the study was approved by the ethics committee of the

institution or institutions where it was carried out, and the corresponding letter of approval from the ethics committee must be enclosed.

In case of experimental studies, registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication is mandatory. An example of a public trial registry can be found at <https://clinicaltrials.gov>. The clinical trial registration number must be included in the last line of the abstract, for example: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>

Articles reporting results of clinical trials in "Materials and methods" must include a data sharing statement that complies with the provision of the ICMJE recommendations, Section II, Subsection L, paragraph ii (Data Sharing).

The maximum number of words allowed for Original Research articles, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 3500.

III. Short communication

It's a brief article reporting final, partial or preliminary original results of a technologic or scientific research that usually requires a rapid dissemination.

Short communications shall have a structured abstract (in English and Spanish) and must comply with the general structure for writing articles required by the Revista de la Facultad de Medicina (see Section D).

If the procedures performed during the study involved humans or animals, authors must explicitly state that they followed the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki (2013) and any other applicable national regulations, said documents must be duly referenced. Additionally, it must be clearly expressed that the study was approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was carried out, and the corresponding letter of approval from the ethics committee must be enclosed.

The maximum number of words allowed for Short communications, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 1500.

IV. Review article

Review articles are the result of an investigation where the results of published or unpublished researches on a field of science or technology are analyzed, systematized and integrated in order to report development trends and the progresses that have been made in the field the review addresses. This type of paper is characterized by a careful literature systematic review of at least 50 references.

The review must include a critical analysis of published literature, as well as unpublished data by the authors. The development of the topic is up to the authors, but they are advised to include tables, graphics and figures to provide a clearer understanding of the text to the reader.

Review articles shall have a structured abstract and must comply with the general structure for writing articles required by the Revista de la Facultad de Medicina (see Section D).

Review papers must have the following structure: Introduction, stating the objective (question to be solved by the systematic or literature review); Material and methods, where authors must describe the criteria used to perform the review (inclusion and exclusion criteria, keywords, data bases, period of time, languages, etc.) and include a PRISMA-based (<https://goo.gl/hD7PWq>) flow diagram depicting the systematic or literature search that was carried out and the articles selection process. Results (where only what was found in the search must be included, for example: # of entries/documents, a language, type of document (book, article, etc.), typology (original research, review

paper, report, etc.), region, population studied characterization and all information considered as pertinent to make a classification of said results; a PRISMA like table depicting a characterization of the most relevant studies found in terms of the objective of the review, and if relevant, their most important findings regarding said objective must be included); Discussion and Conclusion.

Review articles shall list at least 50 references

1. Systematic review

In addition to the general structure required by the journal, systematic reviews must meet all the requirements of the PRISMA Checklist (<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist.aspx>) for reporting in systematic reviews.

The maximum number of words allowed for Systematic reviews, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 4000.

2. Literature review

Literature reviews shall have the general structure required by the Journal for review articles (Section E, paragraph iv), since, despite the fact of being a paper lacking a systematic review methodology, it must be based on a systematic search

The maximum number of words allowed for Literature reviews, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 3500.

V. Reflection paper

When writing reflection papers authors shall present the results of a research from their analytical, interpretative or critical perspective on a specific topic and using original sources. Essays and reflection papers on topics related to medicine and health areas are to be included in this section.

Reflection papers must have the following structure: "Introduction", "other sections of the article", "conclusions".

The maximum number of words allowed for Reflection papers, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 3500.

VI. Case report

A case report is an article where the results of a study on a particular situation are presented in order to make known the technical and methodological experiences considered in a specific case. It includes a brief review of the literature related to the condition being reported.

Case reports submitted to the Journal must follow all the items of the CARE checklist for writing case reports (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>).

When submitting a case report, the informed consent signed by the patient(s), or legal representative(s), whose data and/or experience was used for writing the report must be uploaded as a supplementary file in step 4 of the submission process.

The maximum number of words allowed for Case reports, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 2000.

VII. Letter to the editor

A document presenting critical, analytical or interpretative stances on documents published in the Journal that, in the opinion of the Editorial Board, constitute an important contribution to the subject

discussion by the scientific community of reference.

The maximum number of words allowed for Letters to the editor, excluding abstracts, tables and figures, and references, is 1000.

F. Assignment of rights, responsibility of authorship and translation commitment letter

All submissions must be accompanied by the assignment of rights, responsibility of authorship and translation commitment letter forms, duly completed and signed by all authors. The forms are available in <https://goo.gl/EfWPdX>, <https://goo.gl/6zztk4> and <https://goo.gl/4rhxxh>, respectively. These forms can be loaded during step 4 of the submission.

G. Similarity and plagiarism report

Once received, articles will be analyzed, using the TurnItIn Software, to generate a similarity and plagiarism report. If the article exceeds 15% of similarity, and if said similarity is not derived from a thesis (be aware this report does not take into account references and less than 7 words matches), it will be sent back to the authors for modification or rejected as appropriate.

H. Ethics and transparency

The Revista de la Facultad de Medicina accepts and adheres to the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" issued by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.icmje.org) and to the guidelines established by the Equator (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network (<http://www.equator-network.org/>) and the Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>) in order to guarantee the quality of scientific publications, their transparency, integrity and respect for the ethical principles that govern biomedical research. In consequence, the works sent to the Journal must be adjusted to these guidelines.

When procedures have been carried out on humans or animals, the ethical principles for medical research on humans of the Declaration of Helsinki 2013 (<https://goo.gl/C5BPi3>) and any other applicable national regulations must be explicitly stated and duly referenced. Additionally, the study must be approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was carried out, and the respective letter of approval issued by the ethics committee must be enclosed.

If personal images or data are used during the study, the identity and the privacy of the people involved must be protected by editing the images included in the article and using terms and conventions to refer to their data or names.

The articles (or important parts of them) sent to the Revista de la Facultad de Medicina must be unpublished documents that do not correspond to translations or adaptations of other sources already published. By submitting the article together with the assignment of rights (<https://goo.gl/EfWPdX>) and authorship responsibility (<https://goo.gl/6zztk4>) forms duly completed, the authors state that:

1. They grant an exclusive license to publish and reproduce their work to the Revista de la Facultad de Medicina in case the article is accepted.

2. They assume full responsibility for the content of the document, as well as legal and moral responsibility to ensure that matters relating to the accuracy or integrity of any part of the article are properly investigated and resolved.
3. The document has not been previously published under any modality, has not been submitted to another journal and that it will not be sent to other journals while waiting for acceptance or rejection.
4. They accept that the Journal reserves the right to make modifications to the original text during the proofreading and layout processes and to only accept the changes suggested by the authors that the journal team considers pertinent.

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

1. The article (or most of it) has not been published, is not in the process for publication in another journal and will not be sent to other journals while waiting for acceptance or rejection.
2. The text is typed and double-spaced on letter-sized sheets, with margins of 2.5x2.5x2.5x2.5, and 12-point Verdana font. Unless the paper is an Editorial or Letter to the Editor, its writing style does not use any first person (plural or singular) form of conjugation.
3. The maximum limit of words allowed by the journal has been preserved, excluding the abstracts, tables, figures and references: 4 000 for "Systematic Reviews"; 3 500 for "Literature reviews", "Original Research" and "Reflection articles"; 2 000 for "Case Reports", and 1 000 for "Letter to the Editor" and "Editorial".
4. An abstract in Spanish and one in English, of maximum 200 words each, have been included. Three to six keywords were added, both in Spanish and English, taken from the DeCS and MeSH descriptors, respectively.
5. All the indications for the submission of articles, as established in the "Guidelines for authors", have been met. In case of breaching 4 or more items, the article will be rejected.
6. The article is organized according to the structure required for each type of article, as established in the "Guidelines for authors".
7. The references strictly follow the Vancouver style, as required by the journal, and were chosen as recommended in the "Guidelines for authors", including DOI where applicable. For further examples, please visit <https://goo.gl/XdCdmS>.
8. References include all material published in widely circulated journals, books, official information available online and other types of information that can be cited according to the Vancouver system. Abstracts of papers presented at congresses or symposia can only be referenced when they are published in widely circulated journals.
9. If this study involved humans or experimental animals, the "Materials and methods" section explicitly states that the applicable international ethical standards were met and that the study was approved by the ethics committee of the institution or institutions where it was made. The respective letter of approval issued by the ethics committee is enclosed.
10. The tables and figures are editable, respect the maximum allowed (6) and were made considering the amount of data they contain and the parameters established in the "Guidelines for authors".
11. If tables or figures already published are reproduced, written authorization of their authors or copyright owners is attached, as appropriate.
12. Photographs, figures (x-rays, etc.) and data respect the anonymity and privacy of the people involved.
13. Metadata (author contact details, title, abstract, keywords, references, etc.) are duly entered in step 2 of the submission.
14. The assignment of rights (<https://goo.gl/EfWPdX>), authorship responsibility (<https://goo.gl/6zztk4>) and translation commitment letter (<https://goo.gl/4rhxxh>) forms were completed and signed by all the authors to be loaded in step 4.

Copyright Notice

Copyright

Authors must agree to transfer to the Revista de la Facultad de Medicina the copyright of the articles published in the Journal. The publisher has the right to use, reproduce, transmit, distribute and publish the articles in any form. Authors will not be able to permit or authorize the use of their published paper without the written consent of the Journal.

The letter of copyright transfer and the letter of authorship responsibility must be submitted along with the original paper through the Journal OJS platform. These files are available in <https://goo.gl/EfWPdX> y <https://goo.gl/6zztk4> and must be uploaded in step 4 (supplementary files).

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution License that allows others to share the work with an acknowledgement of the work's authorship and initial publication in this journal.
2. Authors are able to enter into separate, additional contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the journal's published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book), with an acknowledgement of its initial publication in this journal.
3. Authors are permitted and encouraged to post their work online (e.g., in institutional repositories or on their website) prior to and during the submission process, as it can lead to productive exchanges, as well as earlier and greater citation of published work (See The Effect of Open Access).

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal site will be used exclusively for the stated purposes of this journal and will not be made available for any other purpose or to any other party.

Directrices para autores/as

La Revista de la Facultad de Medicina (RFCM) se adhiere a las "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

A. Envío de artículos a la Revista de la Facultad de Medicina

Solo se recibirán artículos a través del portal OJS (Open Journal System) en el link <http://goo.gl/rsVzGU>, donde se deberá realizar el envío completo: artículo, ingreso de todos sus metadatos y archivos complementarios (cesión de derechos <https://goo.gl/EfWPdX> y responsabilidad de autoría <https://goo.gl/6zztk4>).

B. Idiomas de recepción e idioma de publicación

A partir del 10 de enero de 2018 y de acuerdo con el editorial del V65N2 (<https://goo.gl/HaZ37B>), se empezará un proceso de transición de publicación en inglés, por lo cual se recibirán artículos en inglés, español y portugués siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

I. Envío en inglés

Deberá ir acompañado de una carta firmada por una persona con nivel C1 en inglés (certificado) en la que afirme que ha escrito o ha revisado el artículo y que el mismo cumple con las reglas de redacción de dicho idioma. Todo envío será revisado de forma y de concluirse que no cumple con los requisitos mínimos de idioma, será rechazado.

II. Envíos en español y portugués

Los autores adjuntarán firmado el oficio de compromiso de publicación en inglés (<https://goo.gl/4rhxxh>) en el que, siempre que el artículo apruebe el proceso editorial de publicación, se comprometen a traducirlo al inglés con uno de los traductores oficiales de la revista, cuyos datos les serán suministrados. Este proceso estará a cargo de la Revista y los detalles se informarán cuando el documento llegue a esta etapa del proceso. Una vez los autores realicen el pago al traductor seleccionado (quienes manejarán una misma tarifa), este último informará a la revista para proceder al envío final del artículo con corrección de estilo para realizar su traducción al inglés, versión que revisarán y aprobarán los autores y la revista. La tarifa actual de la traducción es de 120 pesos colombianos por palabra original traducida (aproximadamente 0.06 usd por palabra), no se contará la lista de referencias para estos efectos. Se tendrán en cuenta excepciones para quienes demuestren dificultades para el pago de este

servicio, por ejemplo autores que residan en países como Venezuela o Cuba debido a la compleja tasa cambiaria.

C. Autoría

Quienes figuren como autores de los artículos enviados deberán cumplir en su totalidad con los criterios de autoría establecidos en Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICJME), sección II, subsecciones A y B, <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.

D. Presentación del artículo - Secciones generales

De acuerdo a las recomendaciones de ICJME los artículos deben cumplir con la siguiente estructura general (según el tipo de artículo se requerirá una estructura específica, al respecto ver la sección F de estas indicaciones):

I. Página de portada

1. Título en el idioma en que se presente el artículo (Español, Inglés, Portugués)
2. Título en segundo idioma (inglés o español según idioma de presentación del artículo)
3. Título corto que no exceda 40 caracteres contando espacios (inglés y español).
4. Nombres completos de autores con filiación identificada por número arábigo en superíndice
5. Filiación completa de cada autor sin especificar cargos, solo instituciones y secciones dentro de las mismas
6. Identificación ORCID de cada autor. Esta información también debe incluirse en los metadatos del envío (paso 2 del envío en el portal OJS).
7. Correspondencia completa del autor principal (nombre, dirección institucional, teléfono, ciudad, país, correo electrónico).
8. Recuento de palabras: indique el número total de palabras en el texto sin tener en cuenta las palabras de títulos, resúmenes, agradecimientos, tablas y figuras, ni listado de referencias. El número de palabras no debe exceder el máximo permitido según tipo de artículo (ver Sección E)
9. Número de figuras y tablas: indique el número total de tablas y figuras en el artículo. No debe exceder el máximo permitido: 6.

II. Resumen

1. No debe superar las 200 palabras.
2. No debe incluir referencias.
3. En caso de estudios experimentales, incluir el registro del

protocolo (ensayo clínico) en la última línea del resumen, ejemplo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>

4. Para *Investigación original*, *Artículo de revisión*, y *Comunicación breve* debe estructurarse en “Introducción”, “objetivo”, “materiales y métodos”, “resultados”, “conclusiones”.
5. Para reportes de caso debe estructurarse de acuerdo con los lista de comprobación CARE para presentación de reportes de caso (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), ítem 3 Resumen.
6. Palabras clave: Incluir 3 a 6 descriptores exactos que se encuentren DeCS Bireme (<http://decs.bvs.br/>).

III. Abstract

1. No debe superar las 200 palabras.
2. No debe incluir referencias.
3. En caso de estudios experimentales, incluir el registro del protocolo (ensayo clínico) en la última línea del resumen, ejemplo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>
4. Para *Investigación original*, *Artículo de revisión*, y *Comunicación breve* debe estructurarse en “Introduction”, “objective”, “materials and methods”, “results”, “conclusion”.
5. Para reportes de caso debe estructurarse de acuerdo con los lista de comprobación CARE para presentación de reportes de caso (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>), ítem 3 Resumen.
6. *Keywords*: Incluir 3 a 6 descriptores exactos que se encuentren en MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

IV. Introducción

Sintetice la racionalidad del estudio y, al final de esta sección, indique el objetivo del mismo. Cite solo las referencias estrictamente necesarias.

V. Materiales y métodos

Describe el tipo de estudio y la metodología empleada en la realización del artículo (identificación de la muestra, criterios de selección, métodos estadísticos, etc.). Si se realizaron procedimientos en seres humanos o animales debe expresarse de forma explícita que se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki (2013) y cualquier otra normativa nacional que aplique, debidamente referenciadas, y que el estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución o instituciones donde fue realizado, acompañando el envío con la respectiva carta de aprobación por parte del comité de ética. En caso de estudios experimentales se requiere que el protocolo del estudio (ensayo clínico) haya sido registrado previamente en una base de datos de registro de protocolos, se sugiere consultar <https://clinicaltrials.gov>. Incluir el registro en la última línea del resumen.

VI. Resultados

Presente de forma lógica y coherente los resultados obtenidos. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no de forma simultánea en ambas. Evite repetir en el texto los datos presentados en tablas y figuras y no combine la presentación de los resultados con su discusión, pues esta última tiene su propia sección.

VII. Discusión

Aborde los resultados obtenidos en el estudio sin realizar una revisión del tema en general. Discuta únicamente sobre los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones propuestas a partir de los mismos. Indique las limitaciones de la investigación y las concordancias o discordancias de sus hallazgos con los obtenidos en otros estudios sobre el tema, debidamente referenciados.

VIII. Conclusiones

Deben estar relacionadas con los objetivos del estudio que fueron descritos en “introducción”. No formule conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos del estudio o que se apoyen en otros trabajos aún sin finalizar. Si lo considera pertinente, plantee nuevas hipótesis pero califíquelas como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

IX. Conflicto de intereses

Indique si a partir de la financiación del estudio o por otro motivo los autores presentaron o no conflicto de intereses en la realización del artículo. Debe diligenciarse el formato de divulgación de conflicto de intereses del ICJME (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms>) y adjuntarse como archivo complementario (paso 4 del envío).

X. Financiación

Señale si el estudio contó con financiación externa y si esta influyó en su realización.

XI. Agradecimientos

Agradezca solo a personas e instituciones que hayan contribuido sustancialmente a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

XII. Tablas, figuras y referencias

1. Tablas

Deben ser editables. Se permitirá un máximo de 6 tablas y/o figuras. Deberán tener título, enumerarse en orden de aparición, mencionarse en el texto e incluirse inmediatamente después del párrafo en que son nombradas. Si se utilizan abreviaturas han de ser aclaradas en forma de pie de tabla. Si una tabla ya publicada es reproducida parcial o totalmente indíquelo referenciándolo y adjuntando en el envío carta de permiso para la reproducción de la misma. Si una tabla es creación de los autores indíquelo con la leyenda Fuente: elaboración propia.

2. Figuras

Deben ser editables y tener una resolución mínima de 30 dpi. Denomine como figura cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (gráficos, radiografías, fotografías, etc.) y enumérelas en orden de aparición. Toda figura deberá mencionarse en el texto e incluirse inmediatamente

después del párrafo en que es nombrada. Si se utilizan abreviaturas, las mismas tienen que ser aclaradas en forma de pie de figura. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino abajo de la misma. Si una figura ya publicada es reproducida parcial o totalmente indíquelo referenciándolo y adjuntando en el envío carta de permiso para la reproducción de la misma. Si una figura es creación de los autores indíquelo con la leyenda Fuente: elaboración propia

No incluir descripciones en los pies de figura, estas explicaciones deben incluirse en el cuerpo del documento.

XII. Referencias

La citación de referencias, tanto in texto como en el listado final, debe ajustarse estrictamente al formato Vancouver aprobado por el ICJME en sus recomendaciones. La enumeración debe realizarse en orden de aparición y debe identificarse mediante números arábigos entre paréntesis, sin superíndice, ubicados al final de la frase o párrafo en donde se les alude. Para una guía sobre el sistema Vancouver ir a <https://goo.gl/XdCdmS> o <https://goo.gl/8DJ5Er>.

E. Tipos de artículo, estructura y máximo de palabras

Además de la estructura general antes descrita, cada tipo de artículo debe cumplir con los siguientes requisitos:

I. Editorial

Documento escrito por el editor, un miembro del Comité Editorial o un investigador invitado sobre orientaciones en las áreas de especialidad de la revista.

Máximo permitido de palabras 1000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

II. Investigación original

Artículo que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación ya terminados, así como de investigaciones biomédicas. Es un trabajo inédito que aporta nueva información sobre aspectos específicos y contribuye de manera relevante al conocimiento científico.

Debe incluir resumen estructurado y cumplir con la estructura general requerida por la revista (ver Sección D).

Si se realizan estudios en o con datos de seres humanos o animales deben haberse tenido en cuenta los principios éticos de investigación de la Declaración de Helsinki y la normativa nacional que aplique (debidamente referenciadas), indicar que fue aprobado por comité de ética institucional y acompañar el envío con la carta de aprobación por parte de dicho comité.

En caso de estudios experimentales se requiere que el protocolo del estudio haya sido registrado previamente en una base de datos de registro de protocolos, se sugiere consultar <https://clinicaltrials.gov>, Incluir el registro en la última línea del resumen, ejemplo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791437>.

Si la investigación reporta resultados de ensayos clínicos debe incluirse (en materiales y métodos) una declaración sobre la divulgación de datos que cumpla con lo establecido por en las recomendaciones del ICMJE, Sección III, Subsección L, literal ii (Data Sharing).

Máximo permitido de palabras 3500, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

III. Comunicación breve

Documento breve que presenta resultados originales finales, preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica que, por lo general, requiere de una pronta difusión.

Debe incluir resumen estructurado y cumplir con la estructura general requerida por la revista (ver Sección D).

Si se realizan estudios en o con datos de seres humanos o animales deben haberse tenido en cuenta los principios éticos de investigación de la Declaración de Helsinki y la normativa nacional que aplique (debidamente referenciadas), indicar que fue aprobado por comité de ética institucional y acompañar el envío con la carta de aprobación por parte de dicho comité.

Máximo permitido de palabras 1500, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

IV. Artículo de revisión (categoría general):

Documento resultado de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas sobre un tema específico con el fin de dar cuenta de los avances y tendencias de desarrollo en este campo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión sistemática de la literatura médica de por lo menos 50 referencias.

La revisión debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. El desarrollo del tema queda a discreción del autor pero se aconseja que incluya tablas, esquemas y figuras que hagan ágil el texto y ofrezcan una comprensión más rápida de su contenido.

Debe incluir resumen estructurado y cumplir con la estructura general requerida por la revista (ver Sección D).

Debe estructurarse de la siguiente manera: Introducción, con el objetivo de la revisión al final de esta sección (pregunta a resolver en la revisión sistemática o de la literatura); Materiales y métodos, donde se debe indicar de forma detallada la búsqueda realizada (criterios de inclusión y exclusión, términos a buscar, bases de datos, periodo, idiomas, etc.) y agregar un flujograma de la búsqueda y selección de los artículos (formato PRISMA <https://goo.gl/hD7PWq>); Resultados de la revisión (incluir únicamente lo encontrado en la búsqueda realizando una caracterización de dichos resultados, por ejemplo: # total de documentos clasificados por idiomas, región/lugar de estudio, población estudiada, tipo de documento (libro, artículo, etc.), tipología (reporte, revisión, investigación, etc.), y demás datos que se consideren pertinentes para realizar una clasificación de lo encontrado; también debe incluirse una tabla, formato PRISMA, que de cuenta de los estudios más relevantes para el objetivo del estudio en la que se dé información breve de cada uno (año, autores, título, población/condición estudiada, lugar de estudio, tipo de artículo) y, si es pertinente, los hallazgos más importantes en relación con el objetivo de la revisión); Discusión (recordar que Discusión no es lo mismo que Resultados, pues en esta sección se discuten, por tanto son secciones diferentes), y Conclusión.

Mínimo de referencias a incluir: 50.

1. Revisión sistemática

Además de la estructura solicitada, debe cumplir con todos los ítems de la lista de chequeo para presentación de artículos de revisión PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist.aspx>).

Máximo permitido de palabras 4000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

2. Revisión narrativa

Debe cumplir con la estructura general de artículo de revisión descrita antes (Sección E, literal iv), pues a pesar de ser una revisión narrativa y no contar con metodología de revisión sistemática, debe partir de una búsqueda sistemática y estructurarse como tal.

Máximo permitido de palabras 3500, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

V. Artículo de reflexión

Documento que presenta los resultados de una investigación, desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico en el que se recurre a fuentes originales. En esta sección también se incluyen aquellos ensayos y artículos de reflexión sobre temáticas relacionadas con la medicina y el área de la salud.

Deberá estructurarse en “Introducción”, “texto del artículo”, “conclusiones”

Máximo permitido de palabras 3500, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

VI. Reporte de caso

Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico; incluye una revisión breve de la literatura relevante.

La estructura y presentación de los reportes de caso deben cumplir todos los ítems del checklist de los lineamientos CARE (<http://www.care-statement.org/resources/checklist>) para presentación de casos.

El envío debe estar acompañado del consentimiento informado del o los pacientes o sus representantes objeto del caso (paso 4 del envío, archivos complementarios)

Máximo permitido de palabras 2000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

VII. Carta al editor

Texto en el que se expresan posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la Revista que, a juicio del Comité Editorial, constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia.

No requiere estructura.

Máximo permitido de palabras 1000, sin contar títulos, resúmenes, tablas y figuras y referencias

F. Formatos de cesión de derechos, responsabilidad de autoría y compromiso de traducción

Todo envío deberá ir acompañado de los oficios cesión de derechos, responsabilidad de autoría y compromiso de traducción debidamente diligenciados y firmados por todos los autores, los cuales están disponibles para descarga en <https://goo.gl/EfWPdX>, <https://goo.gl/6zztk4> y <https://goo.gl/4rhxxh>, respectivamente. Dichos oficios podrán cargarse en el paso 4 del envío.

G. Informe de similitud y plagio

Una vez recibidos, los artículos serán analizados con el Software TurnItIn, donde se generará un informe de similitud y plagio, en caso

de superar 15% de similitud y no derivarse de un trabajo de grado o tesis de postgrado dicha similitud (no se tienen en cuenta referencias ni coincidencias menores a 7 palabras), el artículo será devuelto para modificación o rechazado según sea el caso.

H. Declaración de ética y transparencia

La Revista de la Facultad de Medicina acepta y se adhiere a las “Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals” del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.icmje.org) y a los lineamientos establecidos por Equator (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network (<http://www.equator-network.org/>) y por el Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>) con el fin de garantizar la calidad de las publicaciones científicas, su transparencia, integridad y debido respeto de los principios éticos que rigen la investigación biomédica. De acuerdo a lo anterior, los trabajos enviados a la Revista de la Facultad de Medicina se deben ajustar a dichos lineamientos.

Además, cuando se hayan realizado procedimientos en seres humanos o animales debe expresarse de forma explícita que se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de 2013 (<https://goo.gl/C5BPi3>) y cualquier otra normativa nacional que aplique, debidamente referenciadas, y que el estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución o instituciones donde fue realizado, acompañando el envío con la respectiva carta de aprobación por parte del comité de ética.

En caso de utilizarse imágenes o datos personales en la realización del estudio se debe proteger la identidad y privacidad de estas personas mediante la edición de las imágenes incluidas en el artículo y el uso de términos y convenciones para referirse a sus datos o nombres.

Los artículos (o partes importantes de los mismos) enviados a la Revista de la Facultad de Medicina deben ser documentos inéditos que no corresponden a traducciones ni a adaptaciones de otras fuentes ya publicadas. Al enviarlo junto con los oficios de cesión de derechos de publicación (<https://goo.gl/EfWPdX>) y de responsabilidad de autoría (<https://goo.gl/6zztk4>) debidamente diligenciados, los autores expresan que:

1. Ceden los derechos de publicación y reproducción de su trabajo a la Revista de la Facultad de Medicina en caso de aprobar el proceso editorial.
2. Asumen total responsabilidad del contenido del documento, así como la responsabilidad legal y moral sobre el mismo para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo sean apropiadamente investigados y resueltos.
3. El documento no ha sido previamente publicado bajo ninguna modalidad, no se encuentra en proceso con otra publicación y no se enviará a otras revistas mientras cursa el proceso editorial en espera de su aceptación o rechazo.
4. Aceptan que la Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto original en las etapas de corrección de estilo y de diagramación y de solo aceptar aquellos cambios sugeridos por los autores que el equipo de la revista considere pertinentes.

Lista de comprobación para la preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El artículo (o la mayor parte) es inédito, no está en proceso de publicación en otra revista y no se enviará a otras publicaciones mientras cursa el proceso editorial en espera de su aceptación o rechazo.
2. El texto está escrito a doble espacio en hojas tamaño carta márgenes 2.5x2.5x2.5x2.5, letra Verdana 12 puntos. No está escrito en primera persona (singular o plural), si no se trata de una carta al editor o editorial.
3. Respeta el límite máximo de palabras permitido por la revista, sin contar resúmenes, tablas, figuras y referencias: 4 000 para “Revisión sistemática”, 3 500 para “Revisión de la literatura”, 3 500 para “Investigación Original” y “Artículo de reflexión”; 2 000, para “Reporte de caso” y 1 000 para “Carta al Editor” y “Editorial”.
4. Incluye un resumen en español y uno en inglés de máximo 200 palabras cada uno. Se indican 3 a 6 palabras claves, tanto en español, como en inglés, tomadas de los descriptores DeCS y MeSH, respectivamente.
5. Cumple con todas las indicaciones para la presentación y envío de artículos informadas en las “Directrices para autores”. En caso de incumplir 4 o más ítems el artículo será rechazado.
6. Está organizado de acuerdo con las estructura exigida para cada artículo y establecida en las “Directrices para autores”.
7. Las referencias están ajustadas estrictamente al formato Vancouver exigido por la revista y se eligieron según se recomienda en las “Directrices para autores”, incluyendo DOI en los casos que dicho identificador exista. Pueden verse ejemplos en el siguiente link: <https://goo.gl/XdCdmS>.
8. Incluye como referencias material publicado en revistas de circulación amplia, en libros, información oficial disponible en línea y otros tipos de información citable según el sistema Vancouver. Los resúmenes de trabajos presentados en congresos o simposios solo pueden referenciarse cuando estén publicados en revistas de circulación amplia.
9. Si este estudio comprometió seres humanos o animales de experimentación, en “Materiales y métodos” se ha expresado explícitamente que se cumplieron las normas éticas exigidas a nivel internacional y que el mismo fue aprobado por el comité de ética de la institución o instituciones donde fue realizado, acompañando el envío con la respectiva carta de aprobación por parte del comité de ética.
10. Las tablas y figuras son editables, respetan el máximo permitido de 6 y fueron realizando considerando la cantidad de datos que contienen y los parámetros establecidos en las “Directrices para autores”.
11. Si se reproducen tablas o figuras ya publicadas se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
12. Las fotografías, figuras (radiografías, etc.) y datos respetan el anonimato y privacidad de las personas involucradas en ellas.
13. Todos los metadatos del envío (datos de autores, título, resumen, palabras clave, referencias, etc.) son debidamente ingresados en el paso 2 del envío.
14. Se cuenta con los formatos de cesión de derechos (<https://goo.gl/EfWPdX>), de responsabilidad de autoría (<https://goo.gl/6zztk4>) y de compromiso de traducción (<https://goo.gl/4rhxxh>) diligenciados por completo y firmados por todos los autores para ser cargados en el paso 4 del envío.

Aviso de derechos de autor/a

Derechos de autor

Los autores deben aceptar transferir a la Revista de la Facultad de Medicina los derechos de autor de los artículos publicados. La editorial tiene el derecho del uso, reproducción, transmisión, distribución y publicación en cualquier forma o medio. Los autores no podrán permitir o autorizar el uso de la contribución sin el consentimiento escrito de la revista. Estos archivos están disponibles en <https://goo.gl/EfWPdX> y <https://goo.gl/6zztk4> y deben cargarse en el paso 4 del envío OJS (archivos complementarios).

La carta de cesión de derechos de autor y la de responsabilidad de autoría deben ser entregadas junto con el original.

Aquellos autores/as que tengan publicaciones con esta revista, aceptan los términos siguientes:

1. Los autores/as conservarán sus derechos de autor y garantizarán a la revista el derecho de primera publicación de su obra, el cual estará simultáneamente sujeto a la Licencia de reconocimiento de Creative Commons que permite a terceros compartir la obra siempre que se indique su autor y su primera publicación esta revista.
2. Los autores/as podrán adoptar otros acuerdos de licencia no exclusiva de distribución de la versión de la obra publicada (p. ej.: depositarla en un archivo telemático institucional o publicarla en un volumen monográfico) siempre que se indique la publicación inicial en esta revista.
3. Se permite y recomienda a los autores/as difundir su obra a través de Internet (p. ej.: en archivos telemáticos institucionales o en su página web) antes y durante el proceso de envío, lo cual puede producir intercambios interesantes y aumentar las citas de la obra publicada. (Véase El efecto del acceso abierto).

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Cuerpo Directivo

Luis Ignacio Mantilla	<i>Rector</i>
Jorge Iván Bula	<i>Vicerrector General</i>
Dolly Montoya	<i>Vicerrector de Investigación y Extensión</i>
Juan Manuel Tejeiro Sarmiento	<i>Vicerrector Académico</i>
Catalina Ramírez Gómez	<i>Secretaria General</i>
Jaime Franky Rodríguez	<i>Vicerrector de Sede</i>
Gladys Aminta Mendoza Barón	<i>Secretario de Sede</i>
Maria Claudia Lucía Ordóñez Ordóñez	<i>Director Académico</i>

Facultad de Medicina

Cuerpo Directivo

José Ricardo Navarro Vargas	<i>Decano</i>
Javier Eslava Schmalbac	<i>Vicedecano de Investigación</i>
José Fernando Galván Villamarín	<i>Vicedecano Académico</i>
Silvia Cristina Duarte Torres	<i>Directora de Bienestar</i>
María Fernanda Lara Díaz	<i>Secretario de Facultad</i>
Angela Manuela Balcázar Muñoz	<i>Coordinadora Unidad de Publicaciones</i>

Universidad Nacional de Colombia
Ciudad Universitaria • Carrera 30 No. 45-03 • Bogotá D. C., Colombia
Facultad de Medicina • Edificio 471 • Oficina 225
Teléfonos: 316 5145 / 316 5000 ext. 15161 • Bogotá, D. C., Colombia
• <http://www.unal.edu.co>
• revista_fmbog@unal.edu.co
• <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed>