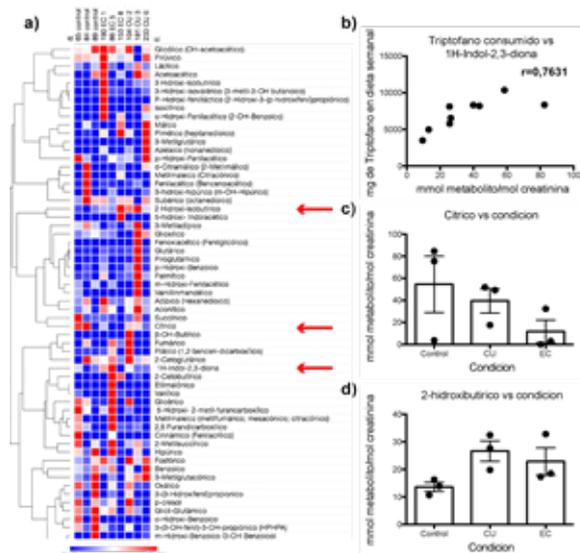


EXPERIENCIA MÉDICA

PUBLICACIÓN DEL HOSPITAL PRIVADO UNIVERSITARIO DE CÓRDOBA S.A.



El contenido de triptófano en la dieta influye en la actividad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Página 12.

Cesación tabáquica en pacientes quirúrgicos

Triptófano en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Síndrome de Sjögren primario

Microbiota y Enfermedades Inflamatorias Intestinales

Manejo del espacio residual pleural post resección pulmonar

Fenómeno de Köebner

Enfermedad de Behçet

COVID-19

ISSN 0326-7474

Experiencia Médica

Volumen 38 - Número 1 - Año 2020

Publicación del Hospital Privado

Universitario de Córdoba S.A.

Av. Naciones Unidas 346

B° Parque Vélez Sársfield - X5016KEH Córdoba

Tel: 0351 - 4688894 – Fax: 0351 - 4688865

Página web: www.experienciamedicahp.com.ar

Registro Nacional de la Propiedad

Intelectual N° 12981

Se autoriza la reproducción, total o parcial,
citando la fuente.

DIRECTOR

Domingo Balderramo

COMITÉ EDITOR

Pehuén Fernández

Matías Zanuzzi

SECRETARÍA EDITORIAL

Lic. Victoria López Malnis

Departamento de Docencia e Investigación
experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar

Indizada en Base de Datos EBSCO.

Puede consultarse en la página web:

www.experienciamedicahp.com.ar

INDICE

Artículos originales

Programa de cesación tabáquica para pacientes quirúrgicos:
Nuestra experiencia en el Hospital Privado Universitario de
Córdoba 04

María Eugenia Olmos, Pablo Lemos, Marianela Bedini, Ariel
Blua, Vanesa Abrate, Marcos Elías, Érica Cuestas, Vanesa
Perrone, Favio Cesaratto, Juan Stechina, Jacqueline González,
Andrea Bolomo, Ana María López

El contenido de triptófano en la dieta influye en la actividad de
la Enfermedad Inflamatoria Intestinal 09

Leonela Tantucci, Dafne Cabrera, Marina L. Fernández, Mari-
na Cabanillas, Adriana Fochesato, Andrea Delgado, Silvia G.
Correa, Domingo C. Balderramo y Pablo A. Romagnoli

Revisión

Fenotipos inmunológicos del síndrome de Sjögren primario..... 15
Soledad Retamozo, Santiago Scarafia, Eduardo Cuestas, Ma-
nuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón

Microbiota y su impacto en las Enfermedades Inflamatorias
Intestinales..... 22

José Ignacio Revigliano, Pablo A Romagnoli

Casuística

Manejo del espacio residual pleural post resección pulmonar:
bloqueo del nervio frénico, neumoperitoneo y pleurodesis quí-
mica. Experiencia 26
Ignacio Sastre, Manuel España, Roberto Ceballos, Juan Siri,
Mario EF Bustos

Imágenes en Medicina

Fenómeno de Köebner tras realización de tatuaje en un pacien-
te con antecedente personal de psoriasis 29
Danilo Musso, Diego Federico Baenas

Enfermedad de Behçet 30

Domingo Balderramo, Soledad Retamozo

Carta al director

Infección por COVID-19: puesta al día..... 31

Normas de publicación 33

TABLE OF CONTENTS

Originals Articles

Smoking cessation program for surgical patients: our experience at the Hospital Privado Universitario de Córdoba 04

María Eugenia Olmos, Pablo Lemos, Marianela Bedini, Ariel Blua, Vanesa Abrate, Marcos Elías, Érica Cuestas, Vanesa Perrone, Favio Cesaratto, Juan Stechina, Jacqueline González, Andrea Bolomo, Ana María López

The content of tryptophan in the diet influences disease activity on Inflammatory Bowel Disease 09

Leonela Tantucci, Dafne Cabrera, Marina L. Fernández, Marina Cabanillas, Adriana Fochesato, Andrea Delgado, Silvia G. Correa, Domingo C. Balderramo y Pablo A. Romagnoli

Review

Immunological phenotype of primary Sjögren's syndrome 15

Soledad Retamozo, Santiago Scarafia, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón

Microbiota and its impact on Inflammatory Bowel Diseases 22

José Ignacio Reviglioni, Pablo A Romagnoli

Case records

Management of residual pleural space after lung resection 26

Ignacio Sastre, Manuel España, Roberto Ceballos, Mario EF. Bustos

Images in medicine

Patient with a background of psoriasis, develops the Köebner phenomenon on a tattoo 29

Danilo Musso, Diego Federico Baenas

Behçet diseases 30

Domingo Balderramo, Soledad Retamozo

Correspondence to the director

COVID-19 infection: Update 31

Flavio Lípari

Submission guidelines 33

Programa de cesación tabáquica para pacientes quirúrgicos: Nuestra experiencia en el Hospital Privado Universitario de Córdoba

María Eugenia Olmos (1), Pablo Lemos (2), Marianela E Bedini (2), Ariel Blua(1), Vanesa Abrate (1), Marcos Elías (1), Érica Cuestas (3), Vanesa Perrone (1), Favio Cesaratto (1), Juan Stechina (1), Jacqueline González (2), Andrea Bolomo (4), Ana María López(1)

(1) Unidad de Enfermedades Respiratorias. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(3) Servicio de Pediatría. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(4) Servicio de Gastroenterología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

RESUMEN

Introducción: El tabaquismo incrementa la morbimortalidad. Ayudar a los fumadores a abandonar este hábito podría salvar vidas y reducir los costos en la atención de la salud. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados de la implementación de un programa para el abandono tabáquico en pacientes hospitalizados para una cirugía. **Materiales y métodos:** estudio de cohorte, analítico, en el Hospital Privado Universitario de Córdoba. El programa consistía en consejería, seguimiento posterior al alta y terapia de reemplazo de nicotina (TRN). **Resultados:** Se incluyeron 43 tabaquistas activos de 58.2 ± 13.6 años de edad, con un consumo promedio de 34.9 ± 23.9 paquetes de cigarrillos por año. De los que aceptaron iniciar el protocolo, 61.1% tuvieron indicación de TRN. Abandonaron el hábito tabáquico el 52.6% a los 6 meses. No se encontró relación entre la cesación tabáquica con antecedente de EPOC ($p=0.8$), dosis necesaria de TRN ($p=0.61$), cantidad consumida de cigarrillos diarios ($p=0.74$) ni con tiempo transcurrido hasta el primer cigarrillo matutino ($p=0.52$). Los pacientes sometidos a cirugías cardiovasculares (85.7%) presentaron mejor respuesta comparados a los pacientes de otras cirugías ($p=0.04$). **Conclusión:** Si bien la adherencia a la TRN a los 3 meses fue muy baja, más de la mitad del total de pacientes incluidos en el programa abandonaron el hábito tabáquico. Los pacientes sometidos a cirugías cardiovasculares fueron los que más éxito tuvieron.

Palabras clave: Fumadores, abandono tabáquico, terapia de reemplazo nicotínica, parches de nicotina

ABSTRACT

Introduction: Smoking increases morbidity and mortality. Helping smokers to quit can save lives and reduce health care costs. The objective of this study was to analyze the results of the implementation of a program for smoking cessation in hospitalized patients for surgery. **Material and Methods:** analytical cohort study at the Hospital Privado Universitario de Córdoba. The program consisted of counseling, post-discharge follow-up, and nicotine replacement therapy (NRT). **Results:** Forty-three active smokers aged 58.2 ± 13.6 years were included, with an average consumption of 34.9 ± 23.9 packets of cigarettes per year. Of those who agreed to start the protocol, 61.1% had an indication for NRT. 52.6% quit smoking at 6 months. No relationship was found between smoking cessation with a history of COPD ($p = 0.8$), necessary dose of NRT ($p = 0.613$), quantity of daily cigarettes consumed ($p = 0.749$), nor with time elapsed until the first morning cigarette ($p = 0.523$). Patients who underwent cardiovascular surgery presented a better response (85.7%) compared to the rest of patients ($p = 0.04$). **Conclusion:** Although adherence to the NRT at 3 months was very low, more than half of the total number of patients included in the program stop quit smoking. The program present a higher success In those patients undergoing cardiovascular surgery.

Key words: smokers, smoking cessation interventions, nicotine replacement therapy, nicotine patches

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo (TBQ) es la principal causa de muerte evitable en los países en desarrollo según la OMS (1). En Argentina, en el año 2012, el 22,3% de la población refirió consumir tabaco en una proporción mayor en varones que en mujeres (29,6% vs 15,7%) (2). Un 46,8% de la población refirió haber estado expuesto a humo de tabaco ambiental. En nuestro país, el tabaquismo provoca cerca de 40.000 muertes anuales, en su mayoría por enfermedades no transmisibles como cáncer, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, produciendo un alto costo económico y en salud (2). Existe la paradoja en la que la mitad de los fumadores quieren dejar o intentó dejar de fumar, pero muchos de los equipos de salud no se encuentran

Correspondencia:

María Eugenia Olmos
Unidad de Enfermedades Respiratorias.
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346, CP 5000, Córdoba
Córdoba, Argentina
Correo electrónico: mariu_olmos@hotmail.com

motivados ni capacitados para responder a esta demanda (2).

Considerando que las enfermedades asociadas al TBQ son una causa frecuente de hospitalización, la mayoría de ellos vuelve a fumar poco después de su alta hospitalaria (3, 4). Los pacientes que continúan fumando después de la hospitalización tienen más probabilidades de volver a ser hospitalizados en comparación con aquellos que abandonan y mantienen la abstinencia (5). Es esperable que durante la hospitalización aparezca el síndrome de abstinencia de nicotina, cuyo reconocimiento y manejo es fundamental para evitar complicaciones habituales como ansiedad o delirium. Por lo tanto, ayudar a los fumadores hospitalizados a dejar de fumar y permanecer abstinentes después del alta salvará vidas y reducirá los costos en la atención de la salud (6). Así lo han reconocido organismos acreditadores internacionales como Joint Commission International e instituciones canadienses y españolas que han desarrollado modelos de intervención en cesación tabáquica iniciadas en el hospital que se basan en la identificación del paciente tabaquista, consejería, ofrecer fármacos autorizados, el seguimiento durante la internación y luego del alta (7). La terapia de reemplazo nicotínico (TRN) con parches es ampliamente utilizada, de administración sencilla y práctica, tiene pocos efectos adversos y contraindicaciones, pero no se administra de forma sistemática a los fumadores hospitalizados.

Se necesitan intervenciones prácticas y accesibles por los profesionales de la salud e instituciones sanitarias. El servicio de Neumonología y Clínica Médica son pilares fundamentales de acción en esta área por lo que se consideró necesario protocolarizar un plan de acción para cesación tabáquica durante la internación.

Los objetivos de este estudio fueron analizar los resultados de la implementación de un programa para el abandono del hábito tabáquico en pacientes hospitalizados para una cirugía, evaluar el porcentaje de abandono tabáquico durante el seguimiento y de la adherencia a la TRN e identificar variables asociadas al abandono tabáquico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, analítico, prospectivo, durante el período comprendido entre mayo de 2017 y junio de 2018 en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Se consideraron como criterios de inclusión a todos los pacientes mayores de 18 años, tabaquistas activos reclutados en la evaluación preoperatoria o en la internación por procedimientos quirúrgicos de cualquier tipo en el pre o postoperatorio. Se excluyeron las pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, los sujetos con síndrome coronario agudo (primeras 2 semanas), alergia o hipersensibilidad a parches de nicotina y hospitalizados por causas no quirúrgicas.

El protocolo se desarrolló en etapas de intervención. Como fase inicial se analizaba el interés de los pacientes en participar. A aquellos pacientes que no estaban interesados en cese de TBQ o en el control de síntomas de abstinencia se les

otorgó un folleto y consejería breve, según el modelo propuesto en la guía neozelandesa de cesación tabáquica (8). Los elementos centrales de una consejería breve pueden resumirse en el ABC, siendo A: averiguar sobre el consumo de tabaco; B: dar un consejo breve indicando la importancia de dejar de fumar y C: Ofrecer apoyo para la cesación a los pacientes que se muestren motivados. A los pacientes motivados para cese de TBQ durante la internación y aquellos que desearon controlar síntomas de abstinencia se completó un cuestionario relacionado a antecedentes, síntomas, cantidad de cigarrillos consumidos por día, tiempo que transcurre desde que se despierta hasta que consume el primer cigarrillo. Además, se realizó consejería al lado de la cama.

Se ofreció iniciar un programa de cesación que fue una adaptación de: "The Joint Commission Tobacco Cessation Performance Measure-Set", con TRN en parches, la cual fue elegida por no requerir ingesta vía oral en el contexto de internación postoperatoria, practicidad en la colocación, por presentar menor reacciones adversas, por la accesibilidad y el costo. Según el número de cigarrillos por día y el tiempo que pasa en encender el primer cigarrillo desde que se despierta a la mañana, orientan al grado de dependencia del paciente y con ello a la conducta terapéutica necesaria (Tabla 1). Además se realizó una medición diaria del Test Single Rating of Craving (SRC, Figura 1). Si dos días consecutivos era mayor de 3, se aumentaba 10 cm² de la dosis de TRN. Se llevaron a cabo las siguientes consideraciones en los pacientes que utilizaban TRN: el tiempo de uso de los parches de nicotina fueron 12 semanas, se rotaban los parches para evitar hipersensibilidad cutánea. En caso de insomnio importante o refractario se consideraba la suspensión nocturna de la TRN. Las náuseas se consideraron alarmas de sobredosificación.

TABLA 1. Requerimiento de terapia de reemplazo nicotínico según cantidad de cigarrillos consumidos por día y el tiempo transcurrido desde que se despierta hasta el primer consumo

Cantidad de cigarrillos por día	Tiempo entre el despertar el primer consumo	Indicación de terapia de reemplazo nicotínico
≤ 10	> 30 minutos	No
	< 30 minutos	10 cm ²
11- 20	> 30 minutos	10 cm ²
	< 30 minutos	20 cm ²
21-30	> 30 minutos	20 cm ²
	< 30 minutos	30 cm ²
>30	> 30 minutos	30 cm ²
	< 30 minutos	30 cm ²

Test Single Rating of Craving (SRC):	
¿Cuánto has necesitado fumar un cigarrillo en las últimas 24 horas?	
Nada en absoluto	0
Muy poco	1
Un poco	2
Algo	3
Bastante	4
Muchísimo	5

Figura 1: Adaptación del test single rating of craving (SRC).

Cuando el paciente se encontraba en condiciones de alta hospitalaria se realizaba un seguimiento ambulatorio en consultorio externo del servicio de Neumología o seguimiento telefónico a los 15 días, al mes, 3 y 6 meses post alta, donde se valoraba función pulmonar (espirometría), comorbilidades cardiovasculares asociadas (diabetes, hipertensión, cardiopatía), test SRC, efectos adversos, adherencia y dificultades con el tratamiento.

Para las variables continuas se calcularon los parámetros de media y desvío estándar. Para la comparación por grupos, se aplicaron test estadísticos chi-cuadrado y test exacto de Fisher, utilizando un nivel de significación estadística de $p < 0.05$. Para el análisis estadístico se utilizó el software IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el programa fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación y por el Comité Institucional de Ética de Investigación y Salud del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

RESULTADOS

La muestra de pacientes estuvo conformada por un total de 43 pacientes tabaquistas activos, reclutados en la internación por procedimientos quirúrgicos de cualquier tipo. La edad media fue 58.2 ± 13.6 años y la cantidad de paquetes de cigarrillos por año (PY) media fue de 34.9 ± 23.9 . Los pacientes de sexo masculino eran 26/43 (60.5%). Del total, 23.2% (10/43) tenían diagnóstico previo de EPOC diagnosticado por espirometría. Finalmente, 38/43 (88%) aceptaron iniciar con el protocolo. Dejaron de fumar en 6 meses 20/38 (52.6%). De los que aceptaron iniciar el protocolo, 22/38 (61.1%) tuvieron indicación de TRN según nuestro programa de cesación. Fue utilizada por 10/22 (45.4%), de los cuales solo 2/10 (20%) completaron el tratamiento de 12 semanas de parches de nicotina. Los 12/22 (54.5%) que no adhirieron a la TRN continuaron con el protocolo solo con consejería. Del total de los pacientes que aceptaron el protocolo, se realizó consejería breve y entrega de folletería a 28 (16 sin indicación de TRN y 12 con indicación, pero que

no realizaron TRN). Cesaron el consumo 14/28 (50%) de estos pacientes. al ingreso.

De los 22 pacientes con indicación de TRN, 13 dejaron de fumar (65%), en comparación a 7 de los 16 pacientes (42.1%) que no tenía indicación de TRN ($p = 0.02\%$). En el análisis por género, los hombres dejaron de fumar más que las mujeres, pero sin diferencias significativas (53 % vs 42%, $p = 0.49$). La mitad de los pacientes EPOC dejaron de fumar sin diferencia significativa comparados a los sin EPOC ($p = 0.8$). La distribución de los motivos de cirugías en la muestra fue: 14 (32.5%) cirugía cardiovascular (CCV); 8 (18.6%) urológicas; 7 (16.3%) traumatológicas; 5 (11.6%) de cirugía general; 10 (23.2%) otras: ginecología, cabeza y cuello, Nefrología, endoscopia, neurocirugía, tórax (Tabla 2). La cirugía más frecuente fue la CCV (32.5%) y cesaron significativamente más pacientes en comparación con el resto de cirugías ($p = 0.04$). No se encontró relación entre la cesación tabáquica y la dosis necesaria de TRN según protocolo ($p = 0.613$), cantidad consumida de cigarrillos diarios ($p = 0.75$), ni con tiempo transcurrido hasta el primer cigarrillo matutino ($p = 0.523$), (Tabla 2).

TABLA 2. Cesación tabáquica según diferentes variables de los pacientes incluidos.

VARIABLES	TOTAL, N%	CESE TABÁQUICO, N%
Tipo de cirugía		
Cirugía cardiovascular	14 (32.5)	12 (85.7)
Urológicas	8 (18.6)	2 (25)
Traumatológicas	7 (16.3)	1 (14.3)
Cirugía general	5 (11.6)	1 (20)
Otras	10 (23.2)	4 (40)
Indicación de terapia de reemplazo nicotínico		
No tiene indicación	14 (38.8)	7 (50)
10 cm ²	5 (13.8)	4 (80)
20 cm ²	4 (11.1)	2 (50)
30 cm ²	1 (2.7)	0 (0)
No desean la terapia	12 (33.3)	7 (53.8)
Cantidad de cigarrillos/día		
≥ 30	5 (11.6)	2 (40)
20 – 29	11 (25.6)	4 (36.3)
10 – 19	12 (27.9)	7 (58.3)
< 10	15 (34.9)	6 (40)
Tiempo desde que se despierta hasta que enciende un cigarrillo (min)		
≤ 5	14 (32.6)	7 (50)
6 – 30	12 (27.9)	7 (58.3)
31 – 59	8 (18.6)	2 (25)
≥ 60	9 (20.9)	4 (44.4)

En 15/20 (75%) de los que cesaron no tuvieron deseos de fumar en los primeros 2 días de seguimiento durante la internación (Figura 2). Al día 15 de la cirugía, este porcentaje se eleva a 85% (17/20 pacientes), al día 30, 90 y 180 se mantuvieron cercanos al 80%. Aparecen en el día 30, 2/20 pacientes (10%) que puntuaron su deseo de fumar entre 3 y 4. No hubo en ninguna ocasión pacientes con muchísimas ganas de fumar.

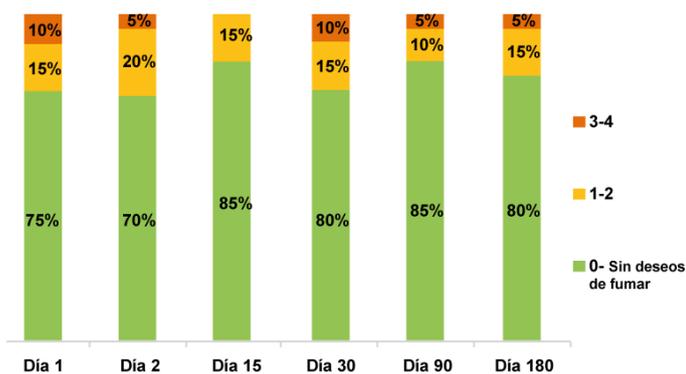


Figura 2: Resultados del test single rating of craving (SRC) de pacientes que abandonaron el tabaco (n=20).

DISCUSIÓN

Cada año millones de fumadores son hospitalizados por enfermedades relacionadas con el TBQ. Esas admisiones constituyen una ventana de oportunidad para implementar programas para dejar de fumar (7).

Los tabaquistas hospitalizados son más susceptibles a mensajes antitabaco por una serie de razones: su fragilidad, temor a complicaciones o muerte por la enfermedad que provocó su admisión (9). Además, están obligados a abstenerse de fumar debido a la prohibición en los hospitales. Infrecuentemente se identifica a los fumadores durante la hospitalización y aún menos se les ofrece tratamiento para dejar de fumar y seguimiento después del alta (10).

Hay pocos estudios epidemiológicos sobre cesación tabáquica iniciada durante una hospitalización. En nuestro estudio la edad media de los pacientes fue de 58 años, media de PY 35, predominó el sexo masculino (61%) sin haber diferencias significativas en relación con la cesación. El 23% de los pacientes era EPOC, de los cuales la mitad dejó de fumar.

Un metaanálisis publicado en 2015 en pacientes no hospitalizados, evidencia que las tasas de abstinencia se incrementan de 10% en grupos placebo, a 17% con TRN y a 21% con una combinación de farmacoterapia y apoyo conductual (11). Los programas de tratamiento para dejar de fumar para pacientes hospitalizados se han implementado en todo el mundo con una variación significativa en las tasas de éxito en las técnicas de intervención; con resultados inconsistentes y poco confiables (12,13).

Las tasas de recaídas post alta varían según el tipo de intervención aplicada durante la hospitalización. En la publicación de Hajek y col. (14) en pacientes con patología cardiovascular ingresados por infarto de miocardio o para cirugía de revascularización coronaria concluyó que las intervenciones conductuales breves durante la hospitalización fueron insuficientes para prevenir la recaída. Rigotti y col. (15) demostraron que el asesoramiento médico intensivo intrahospitalario, sumado al uso de TRN durante 2 meses con apoyo telefónico post alta, aumentaron el abandono del

hábito tabáquico en comparación con el asesoramiento mínimo en el hospital. En dos revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones para abandono tabáquico en pacientes hospitalizados, que incluyeron 17 y 33 ensayos respectivamente, los autores concluyeron que las intervenciones conductuales intensivas que comienzan durante una hospitalización y se extienden durante al menos 30 días después del alta aumentan las tasas de abandono del hábito de fumar. Tales intervenciones son efectivas independientemente del diagnóstico al ingreso hospitalario (16).

En nuestro estudio si bien la mayoría de los pacientes (88%) aceptaron el protocolo, la adherencia y el cumplimiento completo del tratamiento con TRN fue bajo. Un total de 22 pacientes (61.1%) tuvieron indicación de TRN que fue utilizada por 10 (45%) de los cuales sólo 2 pacientes completaron el tratamiento de 3 meses. 12 pacientes (54.5%) no adhirieron a TRN, pero continuaron el protocolo con consejería. A pesar de ello, se observó una tasa alta de cesación del 53 % a los 6 meses.

Adjudicamos estos resultados a que la instancia de una internación es un momento propicio para dejar de fumar sumado al impacto producido por la cirugía. Nuestro trabajo evidenció que la CCV fue la más frecuente y la que tuvo una significativa reducción en la cesación en relación a otro tipo de intervenciones quirúrgicas. Además, la consejería breve y el seguimiento durante la internación y hasta 6 meses post alta fueron una importante herramienta para dejar de fumar ya que cesaron la mitad de los 28 pacientes que recibieron solo consejería breve y folletería.

La recaída es un evento común entre los ex fumadores. El 75% de las personas abstinentes recaen dentro de los primeros 12 meses, la mayoría dentro de los primeros 6 meses, independientemente de la naturaleza de la intervención inicial (17). En otro estudio el 59% de los fumadores evaluados a los 6 meses después del alta había recaído. De ese grupo, el 79% reanudó el hábito de fumar dentro del primer mes después del alta hospitalaria (18). Estos datos demuestran la necesidad de un mayor apoyo durante los primeros meses de la abstinencia de fumar. En nuestro estudio entre los pacientes que participaron del programa de cesación, la mayoría (75%) no presentó grandes deseos de fumar durante la internación y se mantuvo en los seguimientos post alta.

Otro dato de interés fue que no se encontró relación entre la cesación tabáquica con dosis necesaria de TRN según protocolo, cantidad consumida de cigarrillos diarios y tiempo transcurrido hasta el primer cigarrillo matutino. Por tratarse de una experiencia inicial con un reducido número de pacientes, se dificulta realizar un estudio estadístico más completo. Sería de gran utilidad prolongar en el tiempo este programa de cesación tabáquica durante la internación y además ampliarse a pacientes con internaciones no quirúrgicas.

Como conclusión, si bien la adherencia a la TRN a los 3 meses fue muy baja, más de la mitad del total de pacientes incluidos en el programa abandonaron el hábito tabáquico. Los

pacientes sometidos a CCV fueron los que más éxito tuvieron en el abandono tabáquico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [página web en Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud [citado 2010 22 sep]. Informe de la OMS sobre la epidemia mundial del tabaco 2009: la implementación de ambientes libres de humo. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563918_eng_full.pdf

2. Encuesta Mundial de tabaquismo en adultos. Argentina 2012. Ministerio de Salud. 30 de Mayo de 2013. Buenos Aires, Argentina. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2013-09_encuesta-tabaquismo-adultos-25-junio.pdf

3. Goodman MJ, Nadkarni M, Schorling JB. The Natural History of Smoking Cessation Among Medical Patients in a Smoke-Free Hospital. *Subst Abus.* 1998;19:71-79.

4. Sundblad BM, Larsson K, Nathell. High rate of smoking abstinence in COPD patients: Smoking cessation by hospitalization. *Nicotine Tob Res.* 2008;10: 883-90.

5. Hasdai D, Garratt KN, Parrilla DE. Effect of smoking on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997;336:755-61.

6. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD001837.

7. Fiore MC, Goplerud E, Schroeder SA. The Joint Commission's New Tobacco-Cessation Measures – Will Hospitals Do the Right Thing? *N Engl J Med.* 2012;366:1172-1174.

8. McRobbie H, Bullen C, Glover M, et al. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J.* 2008;121(1276):57-70

9. Munafo M, Rigotti N, Lancaster T, Stead L, Murphy M. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients: a systematic review. *Thorax.* 2001;56(8):656-63.

10. Emmons KM, Goldstein MG. Smokers who are hospitalized: a window of opportunity for cessation interventions. *Prev Med.* 1992;21:262-9.

11. Patnode CP, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence synthesis no. 134. AHRQ publication no. 14-05200-EF-1. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015

12. Bolliger CT, van Biljon X, Humair JP, El Fehri V, Cornuz J. Promoting hospital-based smoking cessation services at major Swiss hospitals: a before and after study. *Swiss Med Wkly.* 2008;138:427-31.

13. Hjalmarson A, Boëthius G. The effectiveness of brief advice and extended smoking cessation counseling programs when implemented routinely in hospitals. *Prev Med.* 2007;45:202-7.

14. Hajek P, Taylor TZ, Mills P. Brief intervention during hospital admission to help patients to give up smoking after myocardial infarction and bypass surgery: randomized controlled trial. *BMJ.* 2002;324:87-9.

15. Rigotti NA, Arnsten JH, McKool KM, Wood-Reid KM, Singer DE, Pasternak RC. The use of nicotine-replacement therapy by hospitalized smokers. *Am J Prev Med.* 1999;17:255-9.

16. Le Foll B, George TP. Treatment of tobacco dependence: integrating recent progress into practice. *CMAJ.* 2007;177:1373-80.

17. Ferguson J, Bauld L, Chesterman J, Judge K. The English smoking treatment services: one-year outcomes. *Addiction.* 2005;2:59-69.

18. Campos AC, Nani AS, Fonseca VA, Silva EN, Castro MC, Martins WD. Comparison of two smoking cessation interventions for inpatients. *J. Bras Pneumol.* 2018; 44:195-20

El contenido de triptófano en la dieta influye en la actividad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Leonela Tantucci (1), Dafne Cabrera (2), Marina L. Fernández (2,3), Marina Cabanillas (1), Adriana Fochesato (4), Andrea Delgado (4), Silvia G. Correa (5), Domingo C. Balderramo (2,3) y Pablo A. Romagnoli (3)

(1) Servicio de Inmunología - Fundación Para el Progreso de la Medicina, Córdoba, Argentina.

(2) Servicio de Gastroenterología - Hospital Privado Universitario de Córdoba SA, Córdoba, Argentina.

(3) Centro de Investigaciones en Medicina Traslacional "Severo Amuchástegui" (CIMETSA) - I Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Córdoba, Argentina.

(4) Metabólica Lab. Fundación J Robert Cade, Córdoba, Argentina.

(5) Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

RESUMEN

Introducción: Una disponibilidad reducida de triptófano en la interfaz de la mucosa puede resultar en una menor formación de derivados de indol a través de la microbiota capaz de provocar una desregulación de la barrera epitelial fuertemente asociada a la etiología de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). **Materiales y métodos:** 36 pacientes participaron del estudio, discriminados en grupo control, Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC). El consumo diario de triptófano se calculó en base a una encuesta alimentaria, los niveles de triptófano plasmático se midieron usando cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y los metabolitos del triptófano en orina usando cromatografía gaseosa acoplada a detector de masas (GC-MASA). La actividad de la EII en los pacientes fue estimada clínicamente usando el índice Mayo (CU) o el índice Harvey-Bradshaw (EC). **Resultados:** Los niveles de triptófano dietario y plasmático son comparables en todos los grupos del estudio. La cantidad de triptófano consumido se correlaciona directamente con los valores de excreción del metabolito de triptófano 1H-indol-2,3-diona ($r=0.7631$, $p=0.0168$). Además, metabolitos no derivados del triptófano como el ácido cítrico o ácido 2-hidroxibutírico fueron capaces de discriminar pacientes con EII del grupo control. Aunque la cantidad de triptófano consumida no guarda relación con la actividad de la EII en pacientes con CU, se relaciona inversamente con el estadio de la EII en pacientes con EC ($r=-0.6971$, $p=0.0251$). **Conclusión:** Los niveles de triptófano y sus metabolitos en pacientes con EC están directamente relacionados con la actividad de la EII.

Palabras clave: Dieta, Triptófano, Metabolitos, Microbiota, Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

ABSTRACT

Introduction: A reduced availability of tryptophan at the mucosa interface could result in reduced formation of indole derivatives by the microbiota that can cause dysregulation of the epithelial barrier strongly associated with the etiology of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). **Materials and methods:** 36 patients participated in the study, discriminated as control, Ulcerative Colitis (UC) or Crohn's Disease (CD) groups. Daily tryptophan consumption was calculated based on a dietary survey, plasma tryptophan levels were measured using high performance liquid chromatography (HPLC) and urine tryptophan metabolites using mass detector coupled gas chromatography (GC-MASA). IBD activity in patients was clinically estimated using the Mayo index (UC) or the Harvey-Bradshaw index (CD). **Results:** Dietary and plasma tryptophan levels are comparable in all study groups. The amount of tryptophan consumed is directly correlated with the excretion values of the tryptophan 1H-indole-2,3-dione metabolite ($r = 0.7631$, $p = 0.0168$). Furthermore, metabolites not derived from tryptophan such as citric acid or 2-hydroxybutyric acid are capable of discriminating IBD patients from the control group. Although the amount of tryptophan consumed is unrelated to the IBD activity in UC patients, it is inversely related to the stage of IBD in CD patients ($r = -0.6971$, $p = 0.0251$). **Conclusion:** The levels of tryptophan and its metabolites in patients with EC are directly related to the activity of IBD.

Key words: Diet, Tryptophan, Metabolites, Microbiota, Inflammatory Bowel Disease.

CORRESPONDENCIA:

Leonela Tantucci
Servicio de Inmunología
Fundación Para el Progreso de la Medicina
9 de julio 941, CP 5000
Córdoba, Argentina

INTRODUCCIÓN

La superficie de la mucosa intestinal se encuentra continuamente expuesta a bacterias que forman parte de la microbiota e inciden en el desarrollo de todo el sistema inmune a través de interacciones con el epitelio intestinal (1). El influjo continuo de nutrientes proveniente de la dieta, resulta en la formación de metabolitos que impactan en las células de la mucosa intestinal modulando respuestas inmunes no sólo en tejidos locales (2), sino también en tejidos distantes como el sistema nervioso (3). En particular, los metabolitos derivados del triptófano dietario generados por la microbiota promueven la homeostasis de la barrera intestinal (4, 5) aunque el entendimiento de cómo lo hacen es incompleto.

El triptófano que proviene de la digestión de las proteínas de la dieta es catabolizado por la microbiota intestinal en metabolitos como los indoles y sus derivados (6). Estos metabolitos son considerados ligandos tanto del receptor de radicales de arilo (AhR) (4) como del receptor de pregnano X (PXR) (5). Estos receptores una vez activados inducen la producción de IL-22, una citoquina que mantiene la homeostasis intestinal promoviendo la defensa inmune y la reparación de los tejidos (7). Esto sugeriría que una disponibilidad reducida del triptófano dietario en la interfaz de la mucosa podría resultar en una menor formación de derivados de indol a través de la microbiota, lo que a su vez alteraría la activación de AhR o PXR y la secreción de IL-22 ocasionando un aumento de permeabilidad de la barrera intestinal (8). Es por ello que resulta relevante entender cuál es la influencia del triptófano dietario en el estado de salud intestinal de las personas.

La disregulación de la barrera intestinal está fuertemente asociada al desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) tales como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) (9,10). Aunque la etiopatogenia de las mismas es actualmente desconocida, la hipótesis más aceptada es que las interacciones complejas entre los factores genéticos, ambientales y microbianos desencadenan alteraciones en las respuestas inmunes que resultan en una inflamación intestinal crónica (11). A partir del siglo XX la incidencia y prevalencia de las EII aumentó en los países occidentales, principalmente en el norte de Europa y Canadá (12). Esta tendencia también ha impactado en Asia y en los países en desarrollo donde hasta hace 20 años estaba ausente (13). Esto hace pensar, que el estilo de vida sedentario sumado a los alimentos de bajo costo y altos en calorías podrían ser cofactores importantes en la etiología de la EII (14). Debido a esto, modificar la dieta se ha convertido en una novedosa propuesta tanto para la prevención como para el tratamiento de la EII (15).

El perfil metabólico de un paciente refleja tanto la composición de la microbiota como los nutrientes presentes en su dieta. Definir los mecanismos de acción de ciertos metabolitos dietarios representa una gran oportunidad para poder manipular la respuesta inmune en ciertos procesos patológicos para los cuales aún no hay terapias efectivas. En este trabajo estudiamos el contenido de triptófano en la dieta diaria, los niveles séricos

de este aminoácido esencial y la presencia de metabolitos en orina de pacientes con distintos estadios de EII con el objetivo de evaluar la hipótesis de que los metabolitos de triptófano dietario influyen en las respuestas inmunes de la mucosa intestinal y por ende en la actividad de las EII.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio: Este estudio clínico de corte transversal se llevó a cabo con pacientes reclutados por el servicio de Gastroenterología del Hospital Privado Centro Médico de Córdoba S.A. (HPCMC) según los siguientes criterios:

-Criterios de Inclusión:

- Grupo de pacientes con EII: Pacientes de edad superior a 18 años con diagnóstico de EII definida por criterios clínicos, radiológicos y endoscópicos. A los pacientes se les explicó sobre su participación en el estudio y se les proporcionó un consentimiento informado para firmar.
- Grupo control: Pacientes mayores de 18 años sin antecedentes de EII, u otra patología activa del tracto digestivo diagnosticada durante los 6 meses previos (ej. hemorragia digestiva, gastroenteritis, diverticulitis).

-Criterios de Exclusión: Embarazo, tratamiento antibiótico mayor de 7 días los 2 meses previos a la inclusión, cirugía abdominal dentro de los 6 meses previos, presencia de neoplasia en cualquier localización.

Este estudio fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación del HPCMC y luego por el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud del HPCMC. Todos los participantes de este estudio firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Manejo de Muestras: Las muestras de sangre (plasma con EDTA) y orina (muestra aislada) de cada paciente codificados con números y letras fueron almacenadas en freezer -20 °C en la Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales del Centro de Investigaciones en Medicina Traslacional “Severo Amuchástegui” (CIMETSA) del Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas (IUCBC).

Encuesta alimentaria: Los pacientes seleccionados completaron una encuesta alimentaria de forma prospectiva, detallando todos los alimentos consumidos en el transcurso del día, durante una semana. Para lo cual, la nutricionista, a cargo del estudio, les explicó cómo llevar a cabo el registro, para que pudieran hacerlo de forma correcta. El consumo diario de triptófano se calculó usando una herramienta del sitio MyFoodData.com que compila las bases de datos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos de América (15).

Medición de triptófano por HPLC: Para medir los niveles de triptófano en sangre se optimizó y validó una técnica cromatográfica con alta sensibilidad y especificidad (16) en el Laboratorio de la Fundación Para el Progreso de la Medicina. Brevemente, se utilizó un cromatógrafo líquido de alta resolu-

ción (HPLC) Agilent Technologies 1260 Infinity con detector de rearreglo de diodos. La separación cromatográfica se realizó en columna Eclipse XDB-C18.5 μm y 4.6 x 250 mm de Agilent Technologies. Se utilizó ácido perclórico calidad analítica como agente desproteinizante en el pre tratamiento del plasma y como estándar interno Tiramina. Se trabajó con una fase móvil de composición Buffer Acetato (pH=4.5) -Acetonitrilo, con un flujo isocrático de 1 ml/min. Los datos fueron recolectados mediante el software ChemStation y analizados a 280 nm del espectro.

Perfil metabólico urinario: El perfil metabólico urinario de los participantes de este estudio fue medido según ha sido reportado previamente (17). Las muestras de orina fueron tomadas por la mañana, alicuotadas y almacenadas en freezer -20°C . Se determinaron los niveles de creatinina para correlacionar la excreción de ácidos orgánicos con el volumen de orina correspondiente a 100 μg de creatinina. Ácido undecanedoico fue agregado a la muestra de orina como estándar interno. Los alfa cetoácidos fueron oximados a 80°C por 30 min usando hidroxilamina y el pH fue ajustado a 14.0 usando hidróxido de sodio. Para favorecer la extracción de ácidos orgánicos de cadena corta, el pH fue ajustado a 2.0 usando ácido hidroclicórico. La extracción líquida-líquida se realizó dos veces usando acetato de etilo, tomando la fase orgánica para ser evaporada mediante corriente de nitrógeno. La reacción de derivatización para obtener derivados volátiles de trimetilsilil fue hecha a 60°C durante una hora agregando 50 μl de N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamida-trimethylchlorosilane (BSTFA) y 50 μl de acetonitrilo.

Cromatografía gaseosa acoplada a detector de masa: Las muestras fueron inyectadas en el sistema de cromatografía gaseosa Clarus SQ 580 (Perkin Elmer, USA) usando un inyector automático. Se utilizó una columna Agilent J&W DB-5 (Agilent, Santa Clara, CA, USA), de 30 m de largo, 0,25 mm de diámetro interno y un espesor del film de 0,25 mm. Las muestras fueron inyectadas en modo split usando un volumen de inyección de 1 μl con una fracción de split de 1:25. La temperatura del inyector fue de 275°C , la fuente iónica fue de 230°C y el cuadrupolo estuvo a 130°C . La temperatura inicial fue de 70°C , se mantuvo por 5 min, subiendo $4,5^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta una temperatura final de 300°C con un tiempo de corrida total de 61.0 min. La ionización se realizó con un modo de impacto electrónico, determinando el espectro de masa cada 0,25 s en el intervalo entre 50 y 480 m/z. Para el análisis de los metabolitos detectados fueron utilizados Total Chrome 6.3.1 (Perkin Elmer) y TurboMass 5.4.2 (Perkin Elmer). El análisis bioinformático de los datos fue realizado usando Morpheus (Broad Institute, Boston, MA, USA) (18).

-Estadio clínico de la EII en pacientes: El estadio clínico de los pacientes con EII fue calculado usando los índices de actividad de enfermedad Mayo (19) para CU y los índices de Harvey-Bradshaw (20) para EC.

Análisis estadístico. El análisis estadístico de nuestros resultados fue realizado usando Prism (GraphPad, San Diego, CA, USA). Los métodos utilizados fueron: Shapiro-Wilk para la normalidad de los datos, ANOVA de una vía con análisis posterior para comparación de grupos usando el método de Tukey y

para la medición de correlación entre valores se utilizó la correlación de Pearson.

RESULTADOS

El contenido de triptófano consumido y plasmático es comparable entre controles y pacientes con EII. Este estudio fue llevado a cabo en 36 participantes, de los cuales 11 correspondieron al grupo control, 15 pacientes con CU y 10 pacientes con EC catalogados según el Servicio de Gastroenterología del HPCMC. 25 participantes fueron del sexo femenino y 11 del sexo masculino, con un rango de edades comprendidos entre 22 y 73 años y una edad media de 40 años. Para validar los valores de triptófano estimados en las encuestas, se compararon los patrones alimentarios y nutricionales entre participantes evaluando el cumplimiento de los mensajes 3, 6, 7 y 8 establecidos por Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) en cada participante (21) (Figura 1a).

El mensaje fue considerado cumplimentado o no por el

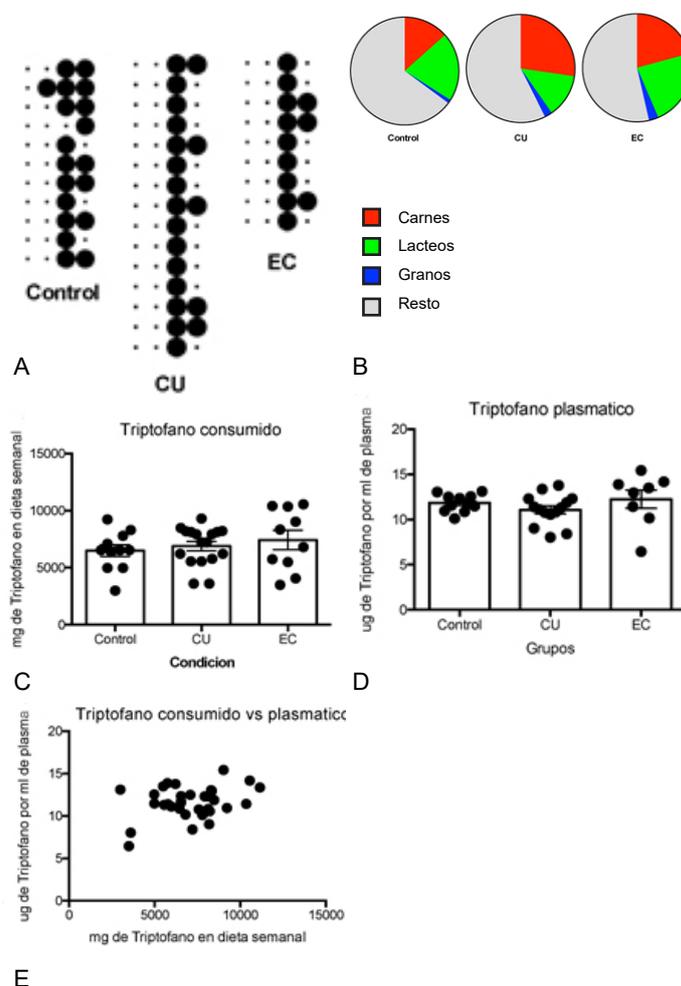


Figura 1: Contenido de triptófano en la dieta. a) Adherencia a los mensajes determinados por Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) Mensajes evaluados 3, 6, 7 y 8 (variedad) respectivamente. Cada columna representa la adherencia (circulo) o no (punto) a cada mensaje para cada grupo, b) Porcentaje de carnes, lácteos o granos vs condiciones, c) Contenido de triptófano (mg) en dieta consumida en una semana, d) Niveles de triptófano (ug) en plasma medido por HPLC. e) Correlación entre niveles de triptófano en dieta vs niveles en plasma. Correlación de Pearson $r=0,3165$, $r^2=0,1002$, $p=0,0727$. Grupos Control (C), Colitis ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC).

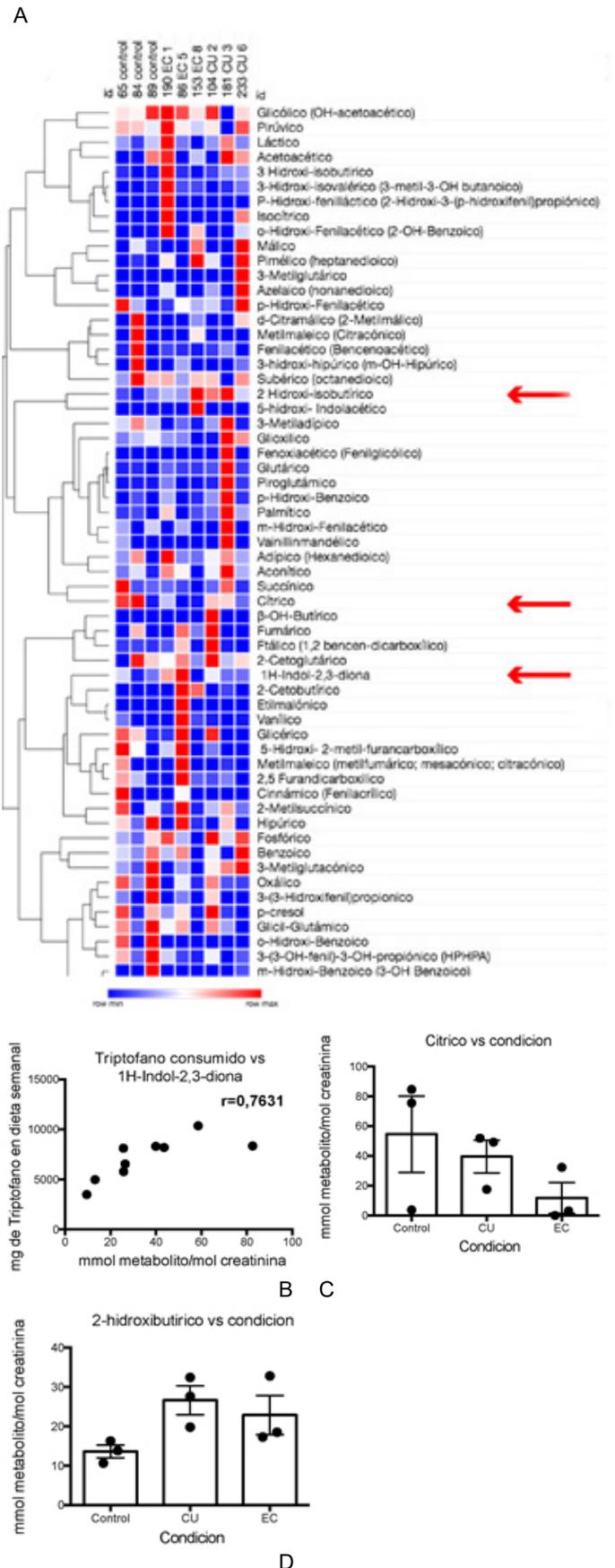
participante si lo hizo durante 4 de los 7 días encuestados (círculo negro). Caso contrario, fue considerado como no cumplimentado (punto). La adherencia al mensaje 3 de las GAPA (Figura 1a, primera columna) fue nula para todos los grupos estudiados, en tanto que solo un participante de todos los encuestados cumplimentó con el mensaje 6 (Figura 1a, segunda columna). Es decir, fue escasa la incorporación de las porciones aconsejadas de frutas, verduras y lácteos por día. Por el contrario, la mayoría de los participantes consumió carnes según lo requerido por el mensaje 7 (Figura 1a, tercera columna). En cuanto al mensaje 8 (Figura 1a, cuarta columna), gran parte de la población estudiada consumió cereales y legumbres. Sin embargo, como se consideró la variedad de legumbres consumida, el cumplimiento observado fue esporádico para cada grupo del estudio. En líneas generales, los comportamientos alimentarios y nutricionales entre los grupos fueron equivalentes. Además, en base a la misma encuesta, se pudo percibir que los pacientes en estudio tienen similares patrones dietéticos ricos en triptófano con un consumo relativo de alimentos ricos en este aminoácido como carnes, lácteos y granos que fue comparable entre grupos (Figura 1b). La única diferencia significativa se observó entre los niveles relativos de carnes entre los grupos control y los pacientes con CU. Sin embargo, de manera interesante para nuestra hipótesis, no hubo diferencias significativas en el triptófano consumido estimado (Figura 1c) ni en los niveles de triptófano plasmáticos medidos por HPLC que permanecieron estables en todos los grupos (Figura 1d). Además, se determinó una baja correlación entre la cantidad de triptófano consumida y los niveles de triptófano biodisponibles (Figura 1e, $r=0,3165$).

Perfiles de metabolitos en orina reflejan el estado de la microbiota y el metabolismo en la EII.

Los perfiles metabólicos en orina reflejan tanto la composición de la microbiota como el estado metabólico del organismo (22). En un estudio preliminar, analizamos 3 muestras representativas de cada grupo en base a la actividad de la EII usando cromatografía gaseosa y espectrometría de masa. El análisis bioinformático permitió determinar patrones complejos de presencia, ausencia o distintos niveles que caracterizan a cada grupo (Figura 2a).

En base al estudio metabólico, evaluamos si las estimaciones de la cantidad de triptófano consumida a través de encuestas tenían relación con los metabolitos del triptófano presentes en orina. Encontramos una alta correlación entre los valores del metabolito derivado del triptófano 1H-indol-2,3-diona y los del triptófano consumidos estimados (Figura 2b, $r=0,7631$, $p=0,0168$). Por otro lado, el estudio preliminar mostró cambios en la concentración de metabolitos no derivados del triptófano como ácido cítrico y 2-hidroxitbutirico en pacientes con EII con respecto a los controles (Figura 2 c y d).

Figura 2: Perfiles de metabolitos en orina reflejan el estado de disbiosis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. A) Comparación por clúster entre los niveles de metabolitos detectados entre controles, CU (índice Mayo) y EC (índice HBI). Flechas rojas indican los metabolitos analizados. b) Correlación entre Triptófano consumido y 1H-indol-2,3-diona ($r=0,7631$, $p=0,0168$) c) Acido Cítrico como marcador de paciente sano, d) Acido 2-hidroxitbutirico como marcador de EII.



La cantidad de triptófano consumido esta relacionada al estadio de la EII en pacientes con EC

Para evaluar si la cantidad de triptófano consumido o en circulación tiene alguna relación con el estadio de la EII, se representó el contenido de triptófano en dieta o plasma en función de la actividad de la enfermedad evaluada con el score Mayo para pacientes con CU y el índice de Harvey Bradshaw (HBI) para pacientes con EC. Mientras que en CU los niveles de triptófano (consumido y circulante) no se correlacionan con el estadio de la enfermedad (Figura 3a y b), en pacientes con EC activa estos niveles fueron más bajos (Figura 3c y 3d). En particular, los niveles de triptófano consumido mostraron una correlación negativa significativa con el Índice HBI (Figura 3c, $r=-0,6971$, $p=0,0251$) con una disminución significativa en aquellos pacientes con índices HBI de 8-16 (Figura 3e).

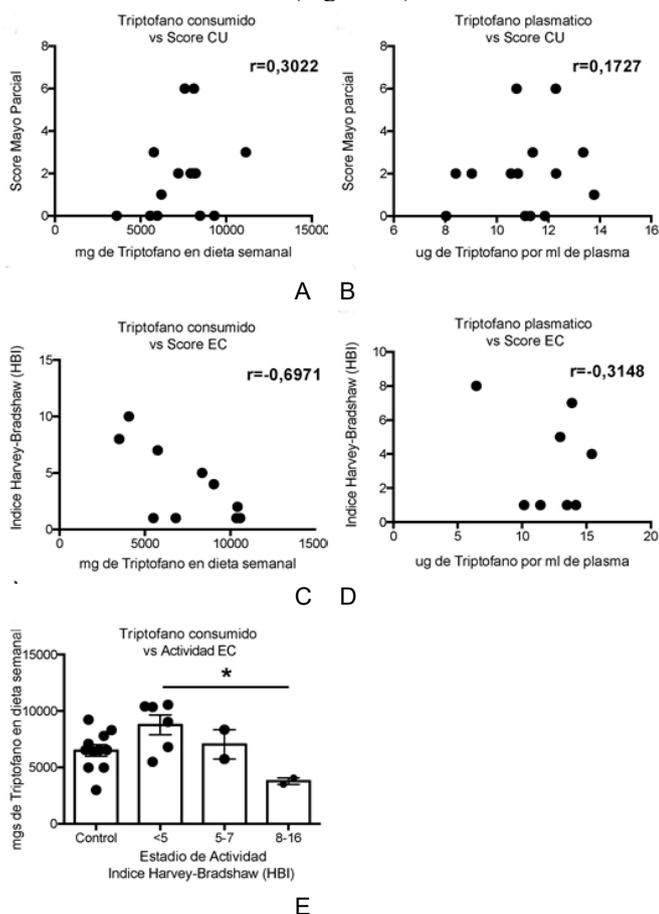


Figura 3: La cantidad de triptófano en dieta correlaciona con la actividad de la Enfermedad de Crohn. Contenido de triptófano en a) dieta o b) plasma vs score CU. Contenido de triptófano en c) dieta o d) plasma vs score EC $p=0,0251$, e) Triptófano en dieta vs actividad de Enfermedad Crohn $p=0,0203$.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó en grupos de pacientes con EII y en un grupo control, el contenido de triptófano en dieta, los valores de triptófano en circulación, los metabolitos de triptófano en orina y su relación con el estadio de la EII. La cantidad de triptófano presente en la dieta estimada usando una encuesta de 7 días estuvo significativamente relacionada con los valores del metabolito de triptófano 1H-indol-2,3-diona cuantificados por cromatografía gaseosa y espectrometría de masa en orina. En efecto, los niveles de triptófano libre en el organismo están

determinados por la relación entre la ingesta de alimentos y la actividad de distintas vías metabólicas; sólo una pequeña fracción de triptófano libre es utilizado para la síntesis de proteínas y la producción de neurotransmisores y más del 95% es sustrato para la degradación que genera varios metabolitos con distintas actividades biológicas (23).

En principio, nuestro hallazgo principal sugiere una asociación entre el estadio de la EII en los pacientes con EC y la cantidad de triptófano consumido. En este sentido, si bien varias publicaciones han descripto alteraciones en el metabolismo de triptófano intestinal en EII (24), nuestros resultados confieren validez a la cantidad de triptófano consumida y plantean la posibilidad de que aumentando la cantidad de triptófano consumido se pueda disminuir la actividad de la EII en pacientes con EC.

En concordancia con datos obtenidos en modelos de inflamación en animales (25), nuestro estudio además muestra cambios en metabolitos que denotan alteraciones en el metabolismo energético y en el estrés oxidativo. Aunque la disminución de ácido cítrico en orina de pacientes con EII no ha sido reportada previamente, en biopsias de mucosa de pacientes con CU se detectó una disminución de ácido cítrico (26), lo que produciría una consecuente menor excreción en orina. Por otro lado, el aumento del metabolito 2-hidroxitútrico en orina está asociado a estrés oxidativo o detoxificación de compuestos xenobióticos que causan un aumento de síntesis de glutatión (27). El aumento de este metabolito en orina es indicativo de estrés metabólico crónico y ha sido encontrado recientemente en niveles aumentados en orina de pacientes pediátricos con EII (28). Los resultados preliminares del análisis de muestras representativas de cada grupo de nuestro estudio permiten suponer que el perfil metabólico de los pacientes con EII puede proporcionar herramientas para mejorar la calidad de vida y las complicaciones evolutivas de dichos pacientes.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados aportan una evidencia significativa en cuanto al rol del metabolismo del triptófano en las EII en nuestro medio y sientan las bases para una nueva herramienta de medicina de precisión en el manejo de la EII para mejorar la calidad de vida y desarrollar nuevas terapias que puedan inducir la reparación de la mucosa intestinal de estos pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Financiamiento: Fondos aportados por Fundación para el Progreso de la Medicina, Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI) de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) y Centro de Investigaciones en Medicina Traslacional "Severo Amuchástegui" (CIMETSA) del Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas (IUCBC) a través de la Fundación Innova T - Delegación Córdoba, Unidad de Vinculación Tecnológica del CONICET.

BIBLIOGRAFÍA

- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature reviews* 2004;4:478-85.
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Ka-

raoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139:485-98.

3. Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nature medicine* 2016;22:586-97.

4. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nature medicine* 2016;22:598-605.

5. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Bénéchet AP, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity* 2014;41:296-310.

6. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nature communications* 2018;9:3294.

7. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity* 2013;39:372-85.

8. Konig J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, MacDonald T, Mercenier A, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e196.

9. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-70.

10. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741-55.

11. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.

12. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflammatory bowel diseases* 2014;20:1761-9.

13. RD V. Epidemiology of inflammatory bowel disease (IBD): Why are there differences between North America and Latin America? *Rev Col Gastroenterol* 2010;25:103-5.

14. Devkota S, Chang EB. Interactions between Diet, Bile Acid Metabolism, Gut Microbiota, and Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis* 2015;33:351-6.

15. USDA (MyFoodData.com). <https://tools.myfooddata.com/protein-calculator.php>.

16. Zhen Q, Zhen Q, Xu B, Ma L, Tian G, Tang X, Ding M. Simultaneous determination of tryptophan, kynurenine and 5-hydroxytryptamine by HPLC: Application in uremic patients undergoing hemodialysis. *Clin Biochem* 2011;44:226-30.

17. Tanaka K, Hine DG, West-Dull A, Lynn TB. Gas-chromatographic method of analysis for urinary organic acids. I. Retention indices of 155 metabolically important compounds. *Clin Chem* 1980;26:1839-46.

18. Institute B (Morpheus). <https://software.broadinstitute.org/morpheus>.

19. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.

20. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1987;1:514.

21. Nacion MdSdl (2016) Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) (Ministerio de Salud de la Nacion, Buenos Aires), Ministerio de Salud de la Nacion, Republica Argentina.

22. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106:3698-

703.

23. Platten M, Nollen EAA, Rohrig UF, Fallarino F, Opitz CA. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2009;18:379-401.

24. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell host & microbe* 2018;23:716-24.

25. Dong F, Zhang L, Hao F, Tang H, Wang Y. Systemic responses of mice to dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis using 1H NMR spectroscopy. *J Proteome Res* 2013;12:2958-66.

26. Ooi M, Nishiumi S, Yoshie T, Shiomi Y, Kohashi M, Fukunaga K, et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2011;60:831-40.

27. Selen ES, Bolandnazar Z, Tonelli M, Bütz DE, Haviland JA, Porter WP. NMR Metabolomics Show Evidence for Mitochondrial Oxidative Stress in a Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *J Proteome Res* 2015;14:3284-91.

28. Martin FP, Su MM, Xie GX, Guiraud SP, Kussmann M, Godin JP, et al. Urinary metabolic insights into host-gut microbial interactions in healthy and IBD children. *World J Gastroenterol* 2017;23:3643-54.

Fenotipos inmunológicos del síndrome de Sjögren primario

Soledad Retamozo (1,2,3), Santiago Scarafía (4), Eduardo Cuestas (2,5,6), Manuel Ramos-Casals (3,7,8), Pilar Brito-Zerón (3,7,9)

(1) Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL, Córdoba, Argentina;

(2) Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Córdoba, Argentina;

(3) Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, IDIBAPS-CELLEX, Barcelona, España;

(4) Hospital Municipal de San Fernando "San Cayetano", Buenos Aires, Argentina;

(5) Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina;

(6) Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET), Córdoba, Argentina;

(7) Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMID, Hospital Clínic, Barcelona, España;

(8) Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España;

(9) Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital CIMA-Sanitas, Barcelona, España.

RESUMEN

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de sequedad ocular (xeroftalmía) y bucal (xerostomía), debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivares por células linfoplasmocitarias. La enfermedad afecta principalmente a mujeres de entre 30 y 60 años, y más del 95% de los pacientes presentan sequedad oral y/u ocular, aunque también pueden desarrollar una gran cantidad de manifestaciones sistémicas específicas de órganos. La presentación clínica es variable y a menudo está vinculada a la influencia de múltiples determinantes individuales. En esta revisión, analizamos los principales determinantes inmunológicos involucrados en la expresión fenotípica del SS. La agrupación de enfermedades autoinmunes sistémicas basada en el fenotipo puede ayudar a los médicos a ofrecer una atención médica más personalizada y rentable a los pacientes afectados por estas enfermedades crónicas complejas.

Palabras clave: síndrome de Sjögren primario, fenotipo, inmunología, anticuerpos

Correspondencia:

Soledad Retamozo

Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL

Sagrada Familia 359. CP 5000 Córdoba

Córdoba, Argentina.

Correo electrónico: soleretamozo@hotmail.com

ABSTRACT

Sjögren syndrome (SjS) is a systemic autoimmune disease that mainly targets the exocrine glands. The disease overwhelmingly affects women around 30-60 years-old, and more than 95% of patients present with oral and/or ocular dryness, although they may also develop a wide number of organ-specific systemic manifestations. The variable presentation is often linked to the influence of multiple personal determinants. In this review, we analyze the main immunological determinants involved in the phenotypic expression of SjS. Phenotype-based clustering of systemic autoimmune diseases may help physicians to offer a more personalized, cost-effective medical care of patients affected by these complex chronic diseases.

Key words: Primary Sjögren syndrome, phenotype, immunology, antibodies.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica compleja. La inflamación inmuno-mediada causa disfunción glandular secretora, que conduce a la sequedad de las principales superficies mucosas (1). Aunque se desconoce la etiopatogenia de la enfermedad, la hipótesis principal se basa en el efecto de múltiples factores ambientales, principalmente desconocidos, en un individuo con una susceptibilidad genética específica. La enfermedad afecta principalmente a mujeres de mediana edad, pero también a niños, hombres y ancianos. Y a pesar de que los síntomas de sequedad se encuentran entre las manifestaciones oculares y orales más frecuentemente observadas por los médicos de cabecera, la enfermedad a menudo se diagnostica de manera insuficiente o errónea. Más allá del síndrome sicca, el SSp puede ser una enfermedad grave, con una elevada mortalidad principalmente debido a la enfermedad sistémica y al cáncer hematológico. La presentación es variable y a menudo vinculada a la influencia de múltiples determinantes

individuales que pueden dar lugar a retrasos en el diagnóstico de hasta 10 años en pacientes que a menudo visitan a varios especialistas (2).

En esta revisión, analizamos los principales determinantes inmunológicos involucrados en la expresión fenotípica del SSsp, subyacente a la importancia de caracterizar a las enfermedades autoinmunes complejas para ofrecer un medicamento personalizado y más efectivo.

FENOTIPO DEL PACIENTE DOBLE POSITIVO ANTI-RO/LA

En la cohorte internacional del Big Data International Project, el 45% de los pacientes tenían anticuerpos anti-La, asociados principalmente con la presencia concomitante de anticuerpos anti-Ro (95% de los casos) (3). Probablemente por esta razón, el fenotipo de los portadores del anti-La fue muy similar al descrito para los portadores del anti-Ro. Sin embargo, pocos estudios han analizado si el fenotipo de la enfermedad de los portadores de Ro+ está influenciado por la presencia concomitante o no de anticuerpos anti-La. Locht y cols (4) informaron una mayor frecuencia de afectación de órganos internos en pacientes portadores de anti-La y anti-Ro en comparación con aquellos que solamente tenían anti-Ro+; resultados similares también se han encontrado en otros estudios (5,6). Desafortunadamente, un estudio reciente publicado por Baer y cols. no compara el anti-Ro/La + versus el anti-Ro aislado (7). En la cohorte del Big Data, cuando analizamos el fenotipo de pacientes con anti-Ro/La según las diferentes combinaciones de anticuerpos, encontramos que las diferencias fenotípicas más notables estaban en los pacientes que tenían los dos anticuerpos positivos en comparación con aquellos que tenían un solo anticuerpo (8).

FENOTIPO DEL PACIENTE PORTADOR DE ANTI-RO AISLADO

Los anticuerpos anti-Ro, están presentes en el 70-80% de los pacientes, y son los marcadores inmunológicos clave del SSsp. En casi el 10-20% de los pacientes con anticuerpos anti-Ro, el anticuerpo antinuclear (ANA) puede ser negativo (9) y los anticuerpos anti-Ro pueden estar presentes muchos años antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico del SSsp (SS temprano) (10). En la cohorte del Big Data, encontramos anticuerpos anti-Ro en el 73% de nuestros pacientes, una cifra muy cercana a la encontrada para el ANA (3). Varios estudios han correlacionado la presencia del anti-Ro con la mayoría de las características sistémicas e inmunológicas relacionadas con el SSsp (11). Un estudio reciente de Quartuccio y cols. comparó pacientes con Ro/La + versus Ro/La- (12), en donde se encontró que aquellos que tenían ambos anticuerpos positivos eran más jóvenes al momento del diagnóstico, tenían una mayor frecuencia de características sistémicas, de marcadores inmunológicos y de linfoma. Mientras que recientemente el estudio multicéntrico español encontró que los anticuerpos anti-Ro al momento del diagnóstico también se correlacionaron con una mayor puntuación de la actividad del ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) en los dominios articular, cutáneo y renal (13). También hemos confirmado un fenotipo Ro específico en la cohorte internacional del Big Data caracterizado por pacientes diagnosticados a edades más tempranas, con una menor fre-

cuencia del síndrome sicca y de biopsia positiva de la glándula salival, y una mayor frecuencia de la actividad en los dominios del ESSDAI a nivel constitucional, cutáneo y del laboratorio.

FENOTIPO DEL PACIENTE PORTADOR DE ANTI-LA AISLADO

Un reciente interés en caracterizar a los pacientes con SSsp que tienen autoanticuerpos La aislados ha surgido después de la exclusión de este subconjunto de pacientes de los criterios de clasificación americanos/europeos recientemente propuestos (14). Esta exclusión se basó en el manuscrito publicado por Baer y cols. (7), en donde en la cohorte SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) encontraron que estos pacientes tenían una menor frecuencia de positividad en las tinciones oculares y un menor puntaje de focos en las glándulas salivales en comparación con los pacientes portadores de Ro+ (con o sin La asociados). Sin embargo, los portadores aislados de La también mostraron una mayor frecuencia de sequedad de boca, una prueba de Schirmer media más alta y una mayor frecuencia de resultados anormales del flujo salival total no estimulado que el grupo seronegativo, lo que sugiere que los pacientes con anti-La aislado pueden tener un fenotipo intermedio entre los pacientes Ro+ y Ro- con SSsp relacionados con la afectación glandular. Otros dos estudios han analizado el fenotipo de los portadores de La aislados, incluida la afectación sistémica, aunque la comparación con el estudio de Baer no es sencilla, ya que estos estudios incluyeron pacientes que cumplían los criterios del año 2002 (solo la mitad de los participantes en la cohorte SICCA cumplían con los criterios clasificatorios del año 2002/2012). El primer estudio fue publicado por Danda y cols. en pacientes estadounidenses con SSsp (15). Este estudio no encontró diferencias significativas, especialmente en los resultados de las pruebas de diagnóstico de la enfermedad. En edades más tempranas al momento del diagnóstico, encontró una menor frecuencia de biopsia salival positiva, del factor reumatoideo (FR) positivo y en la actividad sistémica entre los portadores de anticuerpos La aislados y portadores Ro+. El segundo estudio se realizó en la cohorte internacional del Big Data, en donde se confirmó la mayoría de los resultados informados por Danda y cols. En comparación con los pacientes seronegativos diagnosticados por biopsia, los portadores aislados de La tenían una edad de diagnóstico 5,5 años menor, con una menor frecuencia de sequedad oral pero una frecuencia significativamente mayor de pruebas de diagnóstico orales anormales, mientras que con respecto a los portadores Ro+, los portadores aislados de La mostraron una mayor frecuencia de sequedad ocular, una menor frecuencia de biopsia positiva de glándulas salivales menores y una frecuencia significativamente menor de ANA, FR, hipocomplementemia y de crioglobulinemia. En la cohorte más grande de pacientes con SSsp que cumple con los criterios de clasificación americano/europeos del año 2002, solo el 3% de los pacientes tenían anticuerpos anti-La/SS-B aislados. Este pequeño subconjunto de pacientes tenía un perfil clínico e inmunológico específico que combinaba algunas características tanto de pacientes seronegativos como de pacientes que tenían anticuerpos anti-Ro/SS-A. Al no existir una prueba de diagnóstico patognomónica, el estándar de oro para el diagnóstico clínico del SSsp sigue siendo la opinión de los expertos, y estamos de

acuerdo con Danda y cols.: el mejor diagnóstico para este subconjunto de pacientes es clínico; sin embargo, y para los ensayos clínicos donde las poblaciones homogéneas son deseables, estos pacientes probablemente podrían ser excluidos o analizados por separado (15). El papel central etiopatogénico del autoantígeno La en el SSp, confirmado por varios estudios publicados en los últimos 20 años, también apoya la inclusión de los autoanticuerpos La en el espectro inmunológico típico del SSp (16-20).

FENOTIPO DEL PACIENTE CON CRIOGLOBULINEMIA

Hace veinte años, informamos la estrecha asociación entre vasculitis leucocitoclástica cutánea, hipocomplementemia, infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y presencia de crioglobulinas en pacientes con SSp (21), y en 2007 demostramos el papel pronóstico clave de las crioglobulinas en pacientes con SSp sin infección por el VHC (22). Desde entonces, varios estudios han confirmado la estrecha asociación entre las crioglobulinas y la enfermedad sistémica (23). Sin embargo, estos estudios solo han analizado la presencia de crioglobulinas séricas (con o sin síntomas) o púrpura/vasculitis (asociada o no a crioglobulinemia). Muchos pacientes con crioglobulinemia permanecen asintomáticos, y el porcentaje que desarrolla vasculitis crioglobulinémica (VC) varía entre el 2% y el 50%, con una expresión variada desde una enfermedad benigna (artralgias y púrpura cutánea no complicada) hasta vasculitis sistémica con elevada mortalidad. En un estudio reciente hemos evaluado el espectro completo de características clínicas e inmunológicas actualmente integradas en la definición de VC, de acuerdo con los criterios de clasificación internacionalmente aceptados (23). En pacientes con SSp y crioglobulinas positivas, la VC estuvo presente en el 35% de los casos (86% en aquellos que cumplían con los criterios de VC en comparación con el 11% en aquellos que no lo hicieron). Hemos confirmado el estrecho vínculo entre la VC y la enfermedad sistémica también en la cohorte del Big Data: los pacientes con VC tenían la mayor frecuencia de actividad en todos los dominios, excepto en dos (muscular y del sistema nervioso central -SNC-), y las puntuaciones medias del ESSDAI fueron 2 veces más altas al diagnóstico y 3 veces mayor al final del seguimiento en comparación con los puntajes de los pacientes que tenían las crioglobulinas negativas. En otro estudio, Quartuccio y cols. informaron que las puntuaciones del ESSDAI y ClinESSDAI fueron significativamente más altas en pacientes con crioglobulinas positivas, especialmente en los dominios constitucional, linfadenopatía, glandular, cutáneo, sistema nervioso periférico y hematológicos (24).

Varios estudios han demostrado que las crioglobulinas son un importante predictor del desarrollo de linfoma en pacientes con SSp (22,25-27). Hemos confirmado la asociación entre la crioglobulinemia y el linfoma, que es una asociación más significativa en pacientes con VC (HR 7,47) que en aquellos sin VC (HR 2,56). Cuantos más marcadores clínicos/inmunológicos relacionados con la VC tenga el paciente con SSp, mayor será el riesgo de linfoma, mientras que los pacientes negativos para crioglobulinas tienen menos probabilidades de desarrollar linfoma (HR 0,39) (23).

Los pacientes con SSp deben ser evaluados al momento del diagnóstico para detectar crioglobulinas, FR, factores del com-

plemento C3/C4 e inmunoelectroforesis sérica, y deben ser evaluados tanto para la actividad sistémica (ESSDAI) como para la vasculitis (cumplimiento de los criterios de la VC), ya que aquellos con VC concomitante al diagnóstico tienen un alto riesgo de desarrollar un resultado adverso.

FENOTIPO DEL PACIENTE CON HIPOCOMPLEMENTEMIA

Junto con las crioglobulinas, la hipocomplementemia es el otro factor pronóstico inmunológico clave en el SSp. Estudios previos en cohortes internacionales multicéntricas informaron una asociación significativa entre los niveles bajos de complemento y las principales características sistémicas del SSp, que incluyen tanto la enfermedad extraglandular (fiebre, afectación articular, vasculitis cutánea y neuropatía periférica) como los marcadores inmunológicos (crioglobulinemia, factor reumatoide) (22,28). Recientemente, Shiboski y cols. (29) también demostraron que los pacientes con sicca e hipocomplementemia tenían 6 veces más probabilidades de progresar a un SSp definitivo. Además, la hipocomplementemia también se asocia estrechamente con el desarrollo y muerte por linfoma (30), aunque hay más estudios que reflejan una asociación más frecuente con el desarrollo del linfoma para la hipocomplementemia C4 (26,31-35) que para C3 (31,34-36), como así también hay estudios que se asocian con una supervivencia menor para la hipocomplementemia C4 (22,37-40) que para con C3 (37,39,40).

Ningún estudio ha analizado el papel diferenciado de tener hipocomplementemia C3 o C4 en pacientes con SSp. En la cohorte del Big Data, hemos analizado por separado el fenotipo de pacientes asociado con valores bajos de C4 o valores bajos de C3, y encontramos diferencias significativas. Los pacientes con hipocomplementemia C4 eran mayores y tenían una mayor frecuencia de biopsia salival positiva, mientras que aquellos con hipocomplementemia C3 eran más jóvenes y tenían una menor frecuencia de síntomas de sequedad. Ambos subconjuntos de pacientes mostraron puntuaciones ESSDAI medias más altas y una estrecha asociación con la actividad sistémica que fue más pronunciada en los pacientes con hipocomplementemia C3. Este es un nuevo hallazgo, en contraste con estudios previos realizados en poblaciones geográficamente más homogéneas que mostraron un papel predominante en los niveles bajos de C4 para los peores resultados (linfoma y muerte). Probablemente, el diferente grado de asociación entre hipocomplementemia y crioglobulinemia (la crioglobulinemia se asocia más frecuentemente con el consumo de C4) podría explicar las diferencias con estudios previos, ya que la frecuencia de la crioglobulinemia está fuertemente influenciada por los determinantes geográficos y étnicos (3).

FENOTIPO DEL PACIENTE PORTADOR DE FACTOR REUMATOIDE

Los primeros estudios que incluyeron pequeñas series de pacientes con SSp describieron una asociación estadística independiente entre la positividad del FR y las principales características clínicas e inmunológicas de la enfermedad (11). Estudios recientes han demostrado el papel clave del FR que influye en el fenotipo del SSp, asociado a un diagnóstico temprano

(10), predicción del desarrollo del SSp completo (41), pruebas oculares (42), disfunción severa de la gammagrafía parotídea (43), desarrollo de los centros germinales ectópicos (44), con la enfermedad sistémica o grave (24,45,46) y con el desarrollo de linfoma (26,47). Además, los datos de la cohorte del Big Data mostraron que el FR estaba presente en casi la mitad de nuestros pacientes, y su fenotipo específico consistía en edades más jóvenes al momento del diagnóstico, mayor frecuencia de pruebas de diagnóstico anormales, puntuación ESSDAI media más alta y una puntuación más elevada en la actividad sistémica en los dominios glandular, articular, cutáneo y hematológico. A pesar de esta asociación cercana y evidente con un fenotipo de enfermedad más activo y severo, el FR ha sido excluido en los dos últimos conjuntos de criterios de clasificación de la enfermedad. Por lo tanto, la detección del FR en el SSp es clínicamente útil, especialmente para el diagnóstico de algunos subconjuntos de pacientes con SSp, como aquellos con manifestaciones sistémicas/graves o con crioglobulinas circulantes.

FENOTIPO DEL PACIENTE INMUNONEGATIVO

Un fenotipo seronegativo de la enfermedad se define sobre la base de la ausencia de autoanticuerpos positivos incluidos en los criterios de clasificación correspondientes. Por lo tanto, un fenotipo seronegativo sobre la base de los criterios europeos de 1993 se define como pacientes con autoanticuerpos negativos ANA, FR, Ro y La, incluso en ausencia de biopsia salival positiva. En los conjuntos de criterios recientes de los años 2002/2016, los pacientes seronegativos deben ser pacientes con biopsia positiva con anticuerpos Ro/La negativos (criterios 2002) (48) o con anti-Ro negativo (criterios 2016) (14). En comparación con los pacientes seropositivos, el fenotipo clínico de estos pacientes se caracteriza por tres hallazgos principales: i) no hay diferencias significativas en las frecuencias/resultados anormales de signos y síntomas de afectación glandular; ii) mayor frecuencia de fatiga y dolor; y iii) menor frecuencia de afectación sistémica (5,12,37,49-51). Quartuccio y cols. (12) publicaron un estudio que comparó 342 pacientes con biopsia positiva que tenían anticuerpos anti-Ro/La y 206 pacientes con biopsia positiva y seronegativos; estos pacientes seronegativos demostraron tener una edad más avanzada al momento del diagnóstico y una menor frecuencia de inflamación parotídea, púrpura, leucopenia, linfoma, hipergammaglobulinemia, ANA, FR, C3 y C4 bajos y de crioglobulinas. Recientemente hemos replicado este estudio en la cohorte del Big Data (2073 pacientes seronegativos versus 3172 pacientes seropositivos con biopsia positiva) y descubrimos que el fenotipo seronegativo se asoció con un diagnóstico de la enfermedad a edades más avanzadas, mayor frecuencia de pruebas de diagnóstico orales anormales y una menor frecuencia de ANA, hipocomplementemia, FR y de crioglobulinemia en comparación con los pacientes seropositivos (52). Este perfil inmunológico más leve, conlleva un menor riesgo de desarrollar linfoma y un menor nivel de expansión de células B (12). Un determinante clave que siempre debe evaluarse en pacientes con SSp seronegativos es la coexistencia de síndromes somáticos funcionales como el síndrome de fatiga crónica (SFC) y la fibromialgia (FM). La frecuencia de la superposición de la FM en pacientes con SSp varía del 15 al 35% (5,53-56), y su presencia

concomitante se ha asociado estadísticamente no solo con el fenotipo seronegativo (5,55), sino también con depresión (56, 57), fatiga (53,58,59), dolor generalizado (5,59) y con un riesgo 10 veces mayor de discapacidad laboral (60). Con respecto al SFC, un tercio de los pacientes con síntomas de sequedad cumplieron con los criterios de diagnóstico para el SSp, aunque todos tenían un fenotipo seronegativo (49). Los pacientes seronegativos presentan un fenotipo que se ajusta a un espectro de la enfermedad que tiende más hacia síndromes somáticos funcionales como el SFC y la fibromialgia.

CONCLUSIÓN

Después de revisar la literatura publicada en los últimos 20 años, incluidos datos muy recientes de grandes cohortes internacionales de pacientes, la cantidad y la calidad de la evidencia es suficiente para confirmar que los determinantes inmunológicos juegan un papel clave en la determinación del fenotipo del SSp (Figura 1).

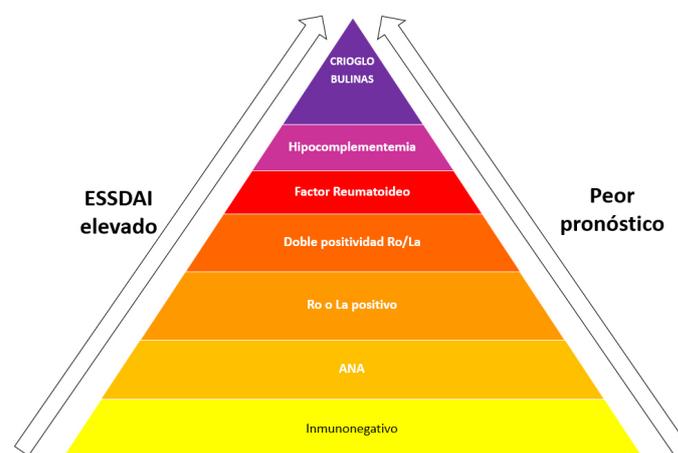


Figura 1: Determinantes inmunológicos que juegan un papel clave en la determinación del fenotipo del SSp

Un análisis general de los resultados publicados identifica una primera clasificación fenotípica de pacientes de acuerdo al grado de afectación glandular, tanto para la frecuencia de sequedad (síntomas subjetivos) como para la frecuencia de pruebas de diagnóstico glandulares anormales que revelan una función glandular anormal (pruebas objetivas). De este modo, algunos determinantes (etnia asiática, diagnóstico de inicio joven, hombres y portadores de anti-Ro) impulsan un fenotipo con una afectación glandular menos pronunciada, en contraste con otros asociados con una sequedad y disfunción glandular más pronunciada (seronegativos, portadores de La aislados). Además, los pacientes seronegativos presentan un fenotipo que también puede encajar en un espectro de enfermedades que tienden hacia síndromes somáticos funcionales como el SFC y la fibromialgia, debido a la mayor presencia de fatiga crónica y dolor. Los pacientes con una enfermedad fenotípica limitada a las superficies de la mucosa pueden requerir solo una evaluación anual, con un examen físico de rutina incluyendo la evaluación de las superficies mucosas para descartar complicaciones locales, pruebas de laboratorio que se deben realizar de forma rutinaria cada año, incluyendo recuento sanguíneo completo, paráme-

tros metabólicos y renales y pruebas hepáticas, un papel clave de las especialidades involucradas en el cuidado de las principales superficies mucosas afectadas (oftalmología, odontología/medicina oral, ginecología) y coordinación de la atención médica de estos pacientes para los médicos de atención primaria. En contraste, los pacientes con determinantes que tienden a un fenotipo más sistémico/severo deben ser seguidos cada 3-6 meses, con un examen físico minucioso que incluya un examen de las glándulas salivales mayores, adenopatías periféricas y visceromegalias, y siguiendo un enfoque multidisciplinario que también incluya esas especialidades de los principales órganos internos involucrados (neumología, neurología, hematología, nefrología) bajo la coordinación de unidades altamente especializadas en enfermedades autoinmunes; estos pacientes deben ser evaluados al momento del diagnóstico (y durante el seguimiento) para detectar crioglobulinas, FR, factores del complemento C3/C4 e inmunoelectroforesis en suero, y deben evaluarse tanto para la actividad sistémica (ESSDAI) como para la vasculitis (cumplimiento de los criterios de la VC).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16047.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Primary Sjogren syndrome. *BMJ* 2012;344:e3821.
3. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjogren Project Consortium. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1042–50.
4. Loch H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the America. *Autoimmun Rev* 2005;4:276–81.
5. ter Borg EJ, Kelder JC. Lower prevalence of extra-glandular manifestations and anti-SSB antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome and widespread pain: evidence for a relatively benign subset. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:349–53.
6. Venables PJ, Shattles W, Pease CT, et al. Anti-La (SS-B): a diagnostic criterion for Sjögren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:181–4.
7. Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1557–61.
8. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, M Z, et al. Isolated Anti-La/SS-B Positivity in Patients Diagnosed with Primary Sjögren Syndrome: Analysis of 222 Patients from the Sjogren Big Data Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2683.
9. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zeron P, et al. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:686–92.
10. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, et al. Prediction of Sjögren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2015;67:2427–36.
11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, et al. Sjögren syndrome or Sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:178–85.
12. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjogren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmun Rev* 2015;14:1019–22.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: Analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatol (United Kingdom)* 2014;53:321–31.
14. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9–16.
15. Danda D, Sharma R, Truong D, et al. Anti-La positive, anti-Ro negative subset of primary Sjogren's syndrome: anti-La is a reality but is the disease? *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:438–44.
16. Tzioufas AG, Hantoumi I, Polihronis M, et al. Autoantibodies to La/SSB in patients with primary Sjogren's syndrome (pSS) are associated with upregulation of La/SSB mRNA in minor salivary gland biopsies (MSGs). *J Autoimmun* 1999;13:429–34.
17. Gourzi VC, Kapsogeorgou EK, Kyriakidis NC, et al. Study of microRNAs (miRNAs) that are predicted to target the autoantigens Ro/SSA and La/SSB in primary Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Immunol* 2015;182:14–22.
18. Yaciuk JC, Pan Y, Schwarz K, et al. Defective selection of thymic regulatory T cells accompanies autoimmunity and pulmonary infiltrates in Tcr α -deficient mice double transgenic for human La/Sjogren's syndrome-B and human La-specific TCR. *J Immunol* 2015;194:1514–22.
19. Pan Z-J, Horton CG, Lawrence C, et al. Plasmacytoid dendritic cells and type 1 interferon promote peripheral expansion of forkhead box protein 3(+) regulatory T cells specific for the ubiquitous RNA-binding nuclear antigen La/Sjogren's syndrome (SS)-B. *Clin Exp Immunol* 2016;186:18–29.
20. Mahony R, Broadbent L, Maier-Moore JS, et al. The RNA binding protein La/SS-B promotes RIG-I-mediated type I and type III IFN responses following Sendai viral infection. *Sci Rep* 2017;7:14537.
21. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200–5.
22. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology* 2007;46:1359–62.
23. Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: Analysis of 515 patients. *Rheumatol (United Kingdom)* 2016;55:1443–51.
24. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjogren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol* 2015;44:36–41.
25. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, et al. Cryoglobulinemia in Sjogren Syndrome: A Disease Subset that Links Higher Systemic Disease Activity, Autoimmunity, and Local B Cell Proliferation in

Mucosa-associated Lymphoid Tissue. *J Rheumatol* 2017;44:1179–83.

26. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:977–85.

27. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, et al. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:284–93.

28. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:89–94.

29. Shiboski CH, Baer AN, Shiboski SC, et al. Natural History and Predictors of Progression to Sjogren's Syndrome Among Participants of the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:284–94.

30. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1262–9.

31. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796–803.

32. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3766.

33. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JWJ. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjogren's Syndrome—a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:171–7.

34. Baldini C, Pepe P, Luciano N, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:804–8.

35. Solans-Laqué R, Lopez-Hernandez A, Bosch-Gil JA, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:415–23.

36. Kimman J, Bossuyt X, Blockmans D. Prognostic value of cryoglobulins, protein electrophoresis, and serum immunoglobulins for lymphoma development in patients with Sjogren's syndrome. A retrospective cohort study. *Acta Clin Belg* 2017;:1–13.

37. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjogren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014;51:75–80.

38. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741–7.

39. Brito-Zeron P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2016;75:348–55.

40. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:450–60.

41. Liew MS, Kim E, Akpek EK, ZM, Liew MSH, Zhang M,

et al. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1498.

42. Lim SA, Nam S, Kwok S-K, et al. Serologic Markers Are Associated With Ocular Staining Score in Primary Sjogren Syndrome. *Cornea* 2015;34:1466–70.

43. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Perez-De-Lis M, et al. Clinical and Prognostic Significance of Parotid Scintigraphy in 405 Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *J Rheumatol* 2010;37:585–90.

44. Risselada AP, Looije MF, Kruize A., et al. The Role of Ectopic Germinal Centers in the Immunopathology of Primary Sjogren's Syndrome: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:368–76.

45. Martel C, Gondran G, Launay D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjogren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:840–7.

46. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:839–44.

47. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, et al. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767–72.

48. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, 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;61:554–8.

49. Nishikai M, Akiya K, Tojo T, et al. 'Seronegative' Sjogren's syndrome manifested as a subset of chronic fatigue syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:471–4.

50. Price EJ, Venables PJW. Dry eyes and mouth syndrome—a subgroup of patients presenting with sicca symptoms. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:416–22.

51. Segal BM, Pogatchnik B, Henn L, et al. Pain severity and neuropathic pain symptoms in primary Sjogren's syndrome: a comparison study of seropositive and seronegative Sjogren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1291–8.

52. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al. How Does Primary Sjögren Syndrome Present in Biopsy-Proven Patients without Circulating Ro/La Autoantibodies? Characteristics at Diagnosis of 2073 Patients from the Sjögren Big Data Project. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2682.

53. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sanchez-Piedra C, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 1:28–34.

54. Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, et al. Fatigue in Sjögren's syndrome: relationship with fibromyalgia, clinical and biologic features. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S82-6.

55. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, et al. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2002;69:51–7.

56. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, et al. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S9-13.

57. Vitali C, Tavoni A, Neri R, et al. Fibromyalgia features in

patients with primary Sjögren's syndrome. Evidence of a relationship with psychological depression. *Scand J Rheumatol* 1989;18:21–7.

58. Karageorgas T, Fragioudaki S, Nezos A, et al. Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:123–31.

59. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:117–21.

60. Mandl T, Jorgensen TS, Skougaard M, et al. Work Disability in Newly Diagnosed Patients with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol* 2017;44:209–15.

Microbiota y su impacto en las Enfermedades Inflammatorias Intestinales

José I. Reviglione (1,2), Pablo A. Romagnoli (1)

(1) Centro de Investigación en Medicina Traslacional Severo Amuchástegui (CIMETSA)

Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC)

(2) Hospital Privado Centro Medico de Córdoba S.A. (HPCMC)

RESUMEN

El tracto gastrointestinal contiene gran cantidad de microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal y cuyas características metabólicas son la suma de atributos humanos y microbianos. El desarrollo de la microbiota que ocurre durante la infancia es crítico ya que cualquier alteración en este proceso puede tener un impacto en la salud del ser humano adulto resultando en mayor riesgo a desarrollar enfermedades inflamatorias. La evidencia científica sugiere que también la industrialización ha causado una desregulación de la composición de la microbiota llamada disbiosis que impacta en el sistema inmune influenciando múltiples patologías como la Enfermedad Inflammatoria Intestinal (EII). El estudio de la composición de la microbiota puede proporcionar nuevos biomarcadores para el seguimiento de pacientes con EII, tanto de su progresión como su resolución. Existe un gran potencial para aprovechar la microbiota para recalibrar la salud del sistema inmunitario como una herramienta poderosa de la medicina de precisión, adaptando las estrategias de terapia a la composición de la microbiota y las circunstancias individuales de cada paciente.

Palabras clave: Microbiota, Disbiosis, Enfermedades Inflammatorias Intestinales, Medicina de Precisión

ABSTRACT

The gastrointestinal tract harbors a great amount of microorganisms that are part of the intestinal microbiota whose metabolic features are the result of both human and microbial traits. The microbiota development that occurs during the infancy of a child is critical because any alteration of this process could result in increased risk of developing inflammatory diseases in the adulthood of a human being. Evidence suggests that the industrialization process has also caused a deregulation in the composition of the microbiota called dysbiosis that impacts the immune system influencing multiple pathologies like the Inflammatory Bowel Diseases (IBD). Studying microbiota composition could provide new biomarkers to manage EII patients, not only to follow their progression but also the resolution of the disease activity. There is great potential in using the microbiota to adjust the homeostasis of the immune system as a powerful tool of precision medicine, adapting therapy strategies to the individual composition of the microbiota and circumstances of every patient.

Keywords: Microbiota, Dysbiosis, Inflammatory Bowel Diseases, Precision Medicine

Un poco de historia. La microbiota se define como el conjunto de microorganismos que vive en un ambiente específico como por ejemplo el de cada tejido de nuestro organismo. Las primeras descripciones de la microbiota asociada a los humanos se remontan al siglo XVII, cuando Antonie van Leeuwenhoek comenzó a usar sus microscopios artesanales (1). En su carta a la Royal Society de Londres, describió e ilustró cinco tipos diferentes de bacterias presentes en la cavidad oral. Posteriormente comparó su propia microbiota oral y fecal, determinando que existen diferencias entre los microorganismos presentes en distintos sitios del cuerpo, así como también entre momentos de salud y enfermedad. Dos siglos después, Louis Pasteur desarrolló la teoría de los gérmenes de la enfermedad, pensando también que los microorganismos no patógenos podrían tener un papel importante en la fisiología humana normal (2). Por otro lado, Iliá Metchnikoff creía que la composición de la microbiota y sus interacciones con el anfitrión eran esenciales para la salud (3) mientras que Theodor Escherich estaba convencido de que comprender la flora endógena era esencial para comprender la

Correspondencia:

José Ignacio Reviglione
Servicio de Clínica Médica,
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Naciones Unidas 346
Te: +54 0351 4688200
Correo electrónico: jose.reviglione@hospitalprivado.com.ar

fisiología de la digestión, la patología y la terapia de la enfermedad intestinal (4). Luego de casi 350 años de hallazgos aislados, la comunidad científica ha vuelto a poner el foco en investigar los efectos de la microbiota (5).

La microbiota y su composición. Nuestras vidas están profundamente relacionadas con un mundo dominado por microbios. Los microbios impulsan muchos ciclos geoquímicos globales que, en última instancia, nos proporcionan oxígeno, alimento y agua. En un nivel más fisiológico diversas comunidades microbianas se reúnen y persisten en las superficies externas e internas de nuestros cuerpos desde el momento de nuestro nacimiento hasta nuestra muerte. Nuestro tracto gastrointestinal es el hogar para una gran cantidad de microorganismos. Estos microbios superan en número a nuestras propias células humanas en un orden de magnitud (6). Esta percepción de nosotros mismos ha dado lugar a la idea de que en realidad somos “supraorganismos” cuya contenido genético resulta de la suma de genes en nuestro genoma de *homo sapiens* y el de “nuestros” socios microbianos que conforman la microbiota, obteniendo entonces sus características metabólicas gracias a la suma de los atributos humanos y microbianos (7). En particular, la microbiota que habita nuestros intestinos es una comunidad diversa y activa de microorganismos, con un peso aproximado de 200 gr en seco y con más de 1000 especies diferentes de virus, hongos y bacterias, en su mayoría del tipo anaerobio. El 90% de las bacterias se encuentran en el colon. En su mayoría son de las familias Bacteroidetes (genus *Bacteroides* y *Prevotella*), de la familia Firmicutes (genus *Lactobacillus* y *Clostridium*), y en menor medida de la familia de Actinobacterias (genus *Bifidobacterium*). Estos microorganismos generan una simbiosis de “mutualismo” con el ser humano, logrando una relación beneficiosa para ambos (8).

La microbiota y su desarrollo. El desarrollo de la microbiota intestinal en la infancia, ocurre durante una ventana crítica y es de gran importancia debido al impacto en la salud en la vida del ser humano ya que una alteración en este proceso puede resultar en múltiples enfermedades inmunes en la etapa adulta (9). Aunque la colonización bacteriana intestinal comienza cuando el feto se encuentra en la parte inferior del útero, la microbiota intestinal de un bebé se establece después del nacimiento. La conformación de una microbiota intestinal estable generalmente conlleva dos grandes transiciones en la infancia. La primera transición ocurre poco después del nacimiento, durante la lactancia, y resulta en el predominio de la microbiota intestinal por la familia de las *Bifidobacterium* (9). La segunda transición ocurre durante el período de destete, con la introducción de alimentos sólidos y la continuación de la alimentación con leche materna, y da como resultado el establecimiento de un microbioma complejo de tipo adulto dominado por las familias de Bacteroidetes y Firmicutes (10). Estas alteraciones continúan hasta los tres años de edad, posteriormente, los humanos adquieren una microbiota intestinal estable que se mantiene en estados simbióticos bien equilibrados denominados “Enterotipos” compuestos por Bacteroides, *Prevotella* o Firmicutes (11).

Alteraciones de la microbiota. La industrialización ha llevado a la salud humana a una serie de avances a través del saneamiento,

los antibióticos, la vacunación, la producción de alimentos y la tecnología médica. En consecuencia, se ha observado una reducción dramática de todas las enfermedades infecciosas, lo que resulta en una reducción de la mortalidad infantil y una vida útil prolongada como claros beneficios para la sociedad en general (12). Sin embargo, coincidente con estas mejoras, se ha producido una desregulación del sistema inmune de etiología poco clara que se puede ver en el aumento global de las enfermedades no transmisibles como obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas, etc. La fuente de la desregulación inmune en las sociedades industrializadas sigue sin estar clara, y las alteraciones en la microbiota pueden ser tanto el resultado de la desregulación inmune como su contribución a ella (13). Esta alteración en la composición homeostática normal de la microbiota se denomina Disbiosis (Figura 1), proceso caracterizado por una disminución de la composición de bacterias simbiotas y un aumento de la composición de bacterias patobiontes. Esta situación suele estar íntimamente relacionada a múltiples patologías como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), autismo, cáncer, alergias y enfermedades metabólicas como diabetes, enfermedad cardiovascular y obesidad. La disbiosis intestinal puede estar causada por predisposición genética, alteraciones inmunológicas del huésped y fenómenos epigenéticos; esto genera desequilibrios en la fisiología, inmunidad y susceptibilidad a enfermedades (14). Por ello, estudiar la microbiota puede darnos información valiosa acerca de cómo está el sistema inmune de la mucosa intestinal.

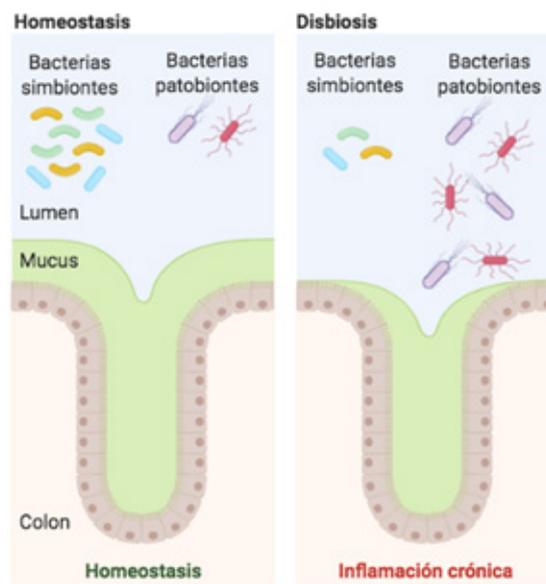


Figura 1: Composición de la microbiota en situaciones de Homeostasis vs Disbiosis de la mucosa intestinal. Figura adaptada de Kamada et al (14)

La microbiota y la mucosa intestinal. La microbiota influye el desarrollo de todo el sistema inmune a través de interacciones con la mucosa intestinal (15). Esta interacción no sólo define las respuestas inmunes a nivel local (16) sino también la de tejidos distantes como los del sistema nervioso, con evidencia emergente de que la microbiota intestinal influye en la química del cerebro, su desarrollo y comportamiento (17). El sistema inmune de la mucosa intestinal responde a la microbiota de manera de

contener la inflamación en el tracto gastrointestinal mediante la inducción de células T regulatorias mediada por células dendríticas y macrófagos (18) o la generación de anticuerpos mediante células plasmáticas (19). En general, la respuesta inmune humoral en mucosa a la microbiota siempre se ha asociado a la presencia de inmunoglobulina (Ig) A (20). Sin embargo, actualmente existe una creciente evidencia del rol de la Inmunoglobulina (Ig) G protegiendo a la mucosa intestinal de invasión bacteriana (21) y sería muy interesante investigar su rol en la patogenia de las EII.

La microbiota y la EII. La EII comprende distintas entidades patológicas, entre ellas la Enfermedad de Crohn (EC) (22) y la Colitis Ulcerosa (CU) (23). Diversos factores participan de la patogénesis de la EII, pero se especula de que esta enfermedad ocurre debido a una respuesta desregulada del sistema inmune a la microbiota presente en la mucosa intestinal en individuos genéticamente predisuestos (24). Este rango diverso de condiciones inflamatorias propias de la mucosa intestinal son el resultado de múltiples factores, entre ellos la composición de la microbiota sumada al perfil genético de los pacientes con EII (25). Esta predisposición genética presente en el genoma está siendo cada vez mejor definida, incluyendo ya más de 240 locus con genes que incrementan el riesgo de desarrollar EII (26). Sin embargo, todavía no se conoce el agente etiológico que promueve la inflamación de la mucosa intestinal. Una posibilidad de estudio clave en nuestro medio por ejemplo sería conocer cuál es la composición de la microbiota que esta promoviendo la inflamación intestinal en pacientes con EII usando la IgG como biomarcador de patogenicidad. Esto proporcionaría además biomarcadores para el seguimiento de la EII, tanto de su progresión como su resolución.

La microbiota en la medicina de precisión. El estudio de la microbiota ofrece entonces un gran oportunidad para modular del sistema inmune, pudiendo mitigar no solo condiciones como la EII sino también otras enfermedades inflamatorias ya que es un contribuyente maleable y potente del status inmune. Se visualiza un futuro en el que se pueda crear un arsenal de herramientas microbianas, basadas en la dieta y derivados de la microbiota para dilucidar las respuestas inmunes específicas, sus trayectorias y alteraciones para lograr el punto de ajuste inmune (27). Esto probablemente incluya el monitoreo de la colonización de la microbiota con determinadas familias de bacterias y el estado inmune durante los períodos críticos de desarrollo en la infancia y la primera infancia con enfoques de precisión como la metagenómica para guiar la terapia. El microbioma puede convertirse entonces en una herramienta poderosa de la medicina de precisión, adaptando las terapias a la composición del microbioma y las circunstancias individualizadas para cada paciente como por ejemplo conocer el contenido de la microbiota de pacientes con EII para predecir su respuesta al tratamiento con biológicos (28). El monitoreo tanto de la microbiota como del sistema inmune, será un paso clave para impulsar la precisión y las intervenciones personalizadas en las enfermedades inflamatorias de la mucosa intestinal como la EII o sistémicas como la alergia y autoinmunidad.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

No existen conflictos de interés

BIBLIOGRAFIA

1. Van Leeuwenhoek A. Observations, communicated to the publisher by Mr. Antony van Leeuwenhoek, in a dutch letter of the 9th Octob. 1676. here English'd: concerning little animals by him observed in rain-well-sea- and snow water; as also in water wherein pepper had lain infused. *Philosophical Transactions*. 1677;12(133):821-31.
2. Pasteur L. JC, Chamberland C. La theorie des germes et ses applications a la medicine et a la chirurgie. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci*. 1878;86:1037-43.
3. Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*, Revised Edition of 1907: Heinemann, London; 1910.
4. Escherich, T. Die Darmbakterien des Neugeborenen und Sauglings. *Fortschr Med*. 1885;3:515-22, 47-447.
5. Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nature immunology*. 2013;14(7):646-53.
6. Group NHW, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-23.
7. Ahmed S, Macfarlane GT, Fite A, McBain AJ, Gilbert P, Macfarlane S. Mucosa-associated bacterial diversity in relation to human terminal ileum and colonic biopsy samples. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(22):7435-42.
8. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe*. 2008;3(6):417-27.
9. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28 Suppl 4:9-17.
10. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
12. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911-20.
13. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science (New York, NY)*. 2019;366(6464).
14. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Nunez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature reviews*. 2013;13(5):321-35.
15. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology*. 2010;28:573-621.
16. Ivanov, II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485-98.
17. Rothhammer V, Maccanfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nature medicine*. 2016.
18. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature reviews*. 2014;14(10):667-85.
19. Kubinak JL, Round JL. Do antibodies select a healthy

microbiota? *Nature reviews*. 2016;16(12):767-74.

20. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal immunology*. 2008;1(1):11-22.

21. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M, et al. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens. *Immunity*. 2016;44(3):647-58.

22. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.

23. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.

24. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(4):205-17.

25. DeFilippis EM, Longman R, Harbus M, Dannenberg K, Scherl EJ. Crohn's Disease: Evolution, Epigenetics, and the Emerging Role of Microbiome-Targeted Therapies. *Current gastroenterology reports*. 2016;18(3):13.

26. Huang H, Fang M, Jostins L, Umicevic Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature*. 2017;547(7662):173-8.

27. Spencer SP, Fragiadakis GK, Sonnenburg JL. Pursuing Human-Relevant Gut Microbiota-Immune Interactions. *Immunity*. 2019;51(2):225-39.

28. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, et al. Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Cell host & microbe*. 2017;21(5):603-10 e3.

Manejo del espacio residual pleural postresección pulmonar: bloqueo del nervio frénico, neumoperitoneo y pleurodesis química. Casos Clínicos

Ignacio Sastre (1), Manuel España (1), Roberto Ceballos (1), Juan Siri (2), Mario EF Bustos (1)

(1) Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Anestesiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

Palabras clave: resección pulmonar; pleurodesis; cavidad pleural, espacio pleural residual

Keywords: lung resection; pleurodesis; pleural cavity, residual pleural space

INTRODUCCIÓN

El espacio pleural residual post resección pulmonar asociado a fuga aérea es un hallazgo frecuente. Se informa que puede ocurrir hasta en el 40% de los pacientes en los primeros días postoperatorios, según la extensión de la resección, la compliancia del pulmón remanente, la caja torácica y la enfermedad subyacente (1). Si bien en tiempos pasados representaba un mal pronóstico para el paciente, actualmente se sabe que corresponde a una condición benigna que tiende a una completa resolución o a la presencia de un espacio pleural persistente sin implicaciones clínicas (1-3). Por lo general, el espacio se llena con líquido estéril en primera instancia, y luego algunas modificaciones en la fisiología del tórax como la hiperinsuflación del pulmón restante, el desplazamiento del mediastino, la elevación del hemidiafragma y el estrechamiento de los espacios intercostales, contribuyen a la eliminación del espacio residual (1).

Cuando la cámara residual es grande y/o se asocia a fuga aérea persistente, el cirujano torácico se encuentra bajo una situación desafiante, ya que la misma tiende a prolongar la permanencia de los drenajes, y consecuentemente la estadía hospitalaria, los costos de salud y la morbilidad del paciente, como así también aparece la percepción subjetiva de falla en la intervención quirúrgica (2). Entre los factores que contribuyen a esta complicación se encuentran: un drenaje pleural insuficiente, enfermedad pulmonar restrictiva subyacente, bi-lobectomías, fuga de aire persistente y fijación del mediastino (3).

Con el avance en el conocimiento de esta complicación, el tratamiento y enfoque actual del espacio pleural residual post resección tiende a ser más conservador, evitando las re-intervenciones mayores, como se hacía en décadas pasadas. Para ello

existen varias técnicas que favorecen la ocupación pleural y el cese de la fuga aérea.

Presentamos 2 casos, a los que se les realizó conjuntamente bloqueo del nervio frénico a nivel cervical, neumoperitoneo y pleurodesis química de forma exitosa.

CASO CLÍNICO 1

Varón de 65 años de edad, longilíneo, ex tabaquista, al que se le realiza lobectomía superior derecha por videotoracoscopia con resección en manguito de la vía aérea por carcinoma epidermoide endobronquial (T1b N0 M0, de la 8va Edición del sistema de estadificación TNM) localizado en bronquio del lóbulo superior derecho.

El paciente evoluciona favorablemente en los primeros días postoperatorios, por lo que se indica alta hospitalaria al quinto día, luego de 48 horas sin fuga aérea y con expansión completa del pulmón operado, comprobado radiológicamente.

Retorna a control al séptimo día refiriendo malestar general. Se constata fibrilación auricular (FA) de alta respuesta y neumotórax asociado del hemitórax operado. Se coloca nuevamente drenaje torácico. Se logra expansión parcial con el drenaje torácico. Dado que el paciente presentaba buen estado general, se realizó neumoperitoneo terapéutico, y luego de la incorporación 1500 cc de aire, se realizó bloqueo del nervio frénico a nivel cervical. Al constatarse la elevación del diafragma se realizó pleurodesis química con doxiciclina a través del drenaje pleural. El resultado fue el cese de la fuga aérea y la obliteración completa del espacio pleural residual (Figura 1).

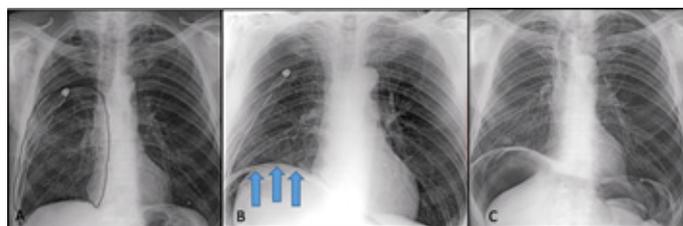


Figura 1: A: Drenaje pleural normoinserido, con espacio residual importante. B: Elevación de hemidiafragma derecho posterior a triple procedimiento. C: Espacio pleural resuelto.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 65 años, ex tabaquista severa, con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) e hipertensión arterial, a la que se le realiza lobectomía superior

Correspondencia:

Ignacio Sastre

Servicio de Cirugía Torácica

Hospital Privado Universitario de Córdoba

Av. Naciones Unidas 346

CP 5000, Córdoba, Argentina

Te: +54 (0351) 4688200

Correo electrónico: ignaciosastrequirugia@gmail.com

izquierda por videotoracoscopia, con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma pulmonar predominantemente lipídico (T1b N0 M0, 8va Edición del sistema de estadificación TNM). A las 24 horas del postoperatorio se evidencia falta de expansión pulmonar importante, manifestado a través de espacio residual radiológico y fuga aérea en el drenaje. Al persistir, al quinto día postoperatorio se realiza videotoracoscopia exploradora, reforzando la sutura parenquimatosa pulmonar y corroborando la indemnidad del bronquio. A las 48 horas de este procedimiento presenta fuga aérea escasa y mejora de la expansión del parénquima por radiografía; se coloca una válvula de Heimlich y se otorga el alta hospitalaria. La paciente regresa antes de las 24 horas del alta con enfisema subcutáneo extendido hasta la cara y el abdomen. Se reconecta la campana de drenaje, previa extracción de la válvula de Heimlich.

Se decide entonces realizar bloqueo cervical de nervio frénico, neumoperitoneo terapéutico y pleurodesis química por drenaje. Al cuarto día se retira drenaje y se otorga el alta hospitalaria (Figura 2).

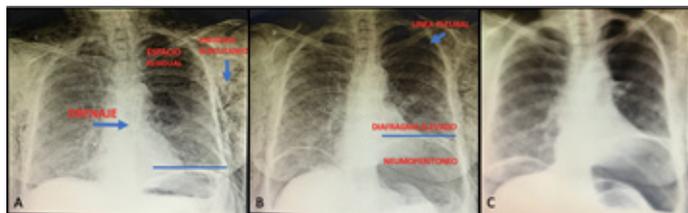


Figura 2: A: Drenaje pleural normoinserito, persistencia de espacio residual apical grande y enfisema subcutáneo. B: Radiografía post triple procedimiento, donde se observa elevación del hemidfragma izquierdo, disminución sustancial del espacio residual y neumoperitoneo terapéutico. C: Radiografía luego de la extracción del drenaje previo al alta con resolución de espacio residual.

TÉCNICA UTILIZADA

Bloqueo cervical del nervio frénico

Cada paciente se posicionó en decúbito dorsal, con la cabeza hacia el lado contralateral al hemitórax afectado. Se realizó asepsia y antisepsia de la región cervical. Se tomó como reparo la clavícula y el músculo esternocleidomastoideo. Se identificó con ultrasonido utilizando sonda lineal MHz el trayecto superficial del nervio, entre el músculo esternocleidomastoideo y el músculo escaleno anterior. Se confirmó con la aplicación de neuroestimulación, observando la contracción diafragmática. Se instiló 10 ml de bupivacaína al 0,25% (Figura 3).



Figura 3: Se observa el paciente posicionado con la cabeza hacia la izquierda; ecógrafo apoyado en el trayecto del nervio frénico, el cual se confirma a través de la neuroestimulación antes de la inyección anestésica. A la derecha, imagen esquemática realizada por el autor.

Neumoperitoneo y pleurodesis por tubo de drenaje

Posteriormente, se pasó al paciente a sala de quirófano. Se posicionó en decúbito dorsal. Bajo sedación y anestesia raquídea, se realizó asepsia y antisepsia de tórax y abdomen. Se colocó campos quirúrgicos. Primero se abordó el abdomen: incisión supraumbilical en línea media de 1,5 cm, se disecó por planos e ingresó a cavidad abdominal. Se colocó sonda transparente estéril intrabdominal. Se fijó con vicryl y se cerró con una llave de tres vías (Figura 4A) Se instiló 1500 ml de aire en el inicio, y luego 500 ml por día a través de un dispositivo armado por los autores (Figura 4B).

Luego se realizó pleurodesis con doxiciclina por tubo de drenaje pleural. Se clameó este último por 1 hora.



Figura 4: A: Catéter colocado a nivel supra-umbilical sobre línea media, y cerrado con una llave de 3 vías. B: Dispositivo diseñado por los autores para la inyección de aire controlada.

DISCUSIÓN

La presencia de espacio residual pleural postoperatorio postresección pulmonar se reporta en el 20% de los pacientes sometidos a lobectomía, en el 40% en bi-lobectomías o lobectomías y resección en cuña, y en un 5-10% en quienes se someten a segmentectomía o solo resección en cuña (3). Se han descritos colgajos musculares, de omento, hasta incluso toracoplastia para su tratamiento (1,3). Pero al ser los porcentajes de incidencia de esta complicación no despreciables, y las técnicas nombradas un tanto complejas y que muchas veces aportan más morbilidad que la propia complicación a tratar, llevan al cirujano a analizar y buscar estrategias quirúrgicas más conservadoras para resolver este cuadro. Lackey y Mitchell han concluido en una revisión que, además, se trata de una complicación que retrasa el alta del paciente y afecta la calidad de la atención prestada, lo que lleva a intentar ser lo más efectivo y lo menos agresivo posible para el tratamiento (2).

En primera instancia existen maniobras intraoperatorias para evitar esta complicación como la tienda pleural, la fricción o bloqueo con anestésico local del nervio frénico torácico y la sección del ligamento pulmonar. Luego, ya en el postoperatorio, el primer escalón siempre consiste en la permanencia del drenaje torácico y la aplicación de aspiración continua controlada, junto con la ayuda de la kinesioterapia respiratoria y la movilización activa temprana (4). No siempre con resultado exitoso la tendencia que se sigue hoy es, en casos seleccionados, otorgar el alta con drenaje utilizando la válvula de Heimlich y control ambulatorio, aunque también pueden complicarse (4).

La aplicación de técnicas que logren solucionar la fuga y el espacio residual previo al alta, es mejor y más satisfactorio,

ya que también se evitan otras complicaciones como las infecciones (1-3).

Aplicamos en los dos casos descriptos el bloqueo cervical del nervio frénico, acompañado de neumoperitoneo y posteriormente pleurodesis química.

El bloqueo del nervio frénico ipsilateral surge como opción terapéutica, luego de describirse como efecto indeseable del bloqueo del plexo braquial en anestesia en cirugía de miembro superior, con el consecuente ascenso del diafragma. El procedimiento se realiza bajo guía ecográfica identificando el trayecto cervical del mismo, entre los músculos escalenos, superficialmente. Con la ayuda de un neuroestimulador, se localiza el nervio; posteriormente se instila anestésico local, como bupivacaína al 0,25 o 0,5%. El efecto dura horas y se resuelve completamente (5). La ventaja radica en ser mínimamente invasiva, controlable, reversible, reproducible y segura (1).

En cuanto al neumoperitoneo se puede realizar de diversas maneras. Algunos lo realizan por vía torácica durante la cirugía resectiva, a través de una pequeña apertura diafragmática, de forma preventiva (6); otros, para tratar la complicación utilizan una incisión periumbilical e introducen aire a través de una aguja de Veress (7). Nosotros preferimos hacerlo a través de un abordaje mini-invasivo supra umbilical por la línea media, dejando un catéter fijado e introduciendo 1000 - 1500 ml al inicio o más, y luego 500 ml de aire por día si es necesario, controlando al paciente de forma clínica y radiológica.

Cerfolio y cols, demostraron en un trabajo comparativo entre 2 grupos, uno con y otro sin neumoperitoneo trans-diafragmático profiláctico intra-quirúrgico, el cese completo de fuga y ocupación pleural completa al tercer día post-operatorio de todos los pacientes del primer grupo (6). De Giacomo y cols lograron obliteración del espacio residual pleural con una media de 4 días en 10 pacientes complicados posterior a una resección mayor (7). Esto nos demuestra el beneficio del neumoperitoneo, no encontrando efectos adversos significativos. El tiempo que tarda en absorberse el aire intra-abdominal, normalmente ronda los 7 a 14 días (4,6).

Aprovechando la reducción de la cavidad pleural y el contacto entre ambas pleuras, visceral y parietal, luego de los procedimientos descriptos, se agrega como maniobra final la pleurodesis química con doxiciclina a través del drenaje, que favorece la sínfisis y el sellamiento de las fugas pleuro-parenquimatosas. Tanto los derivados de la tetraciclina, como el talco, la quinacrina y el nitrato de plata, a través del avenamiento pleural, han obtenido resultados exitosos en la generación de inflamación pleural (4). Se utiliza también hoy en día sangre autóloga, que también provoca reacción inflamatoria pleural, y tiene buenos resultados en el sellamiento de la misma (4,8).

Como conclusión, en base a nuestros casos, la utilización de estas técnicas parece ser segura y efectiva en los pacientes que presentan gran espacio residual y fuga aérea persistente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados a la confección del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patella M, Saporito A, Mongelli F, Pini R, Inderbitzi R, Cafarotti S. Management of residual pleural space after lung resection: fully controllable paralysis of the diaphragm through continuous phrenic nerve block. *J Thorac Dis* 2018; 10(8):4883-90.
 2. Lackey A, Mitchell JD. The cost of air leak: physicians' and patients' perspectives. *Thorac Surg Clin* 2010; 20:407-11.
 3. Solak O, Sayar A, Metin M, Turna A, Erdogu V, Pekçolaklar A, et al. Definition of postresectional residual pleural space. *Can J Surg*. 2007; 50(1):39-42.
 4. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Coloni GF. Postoperative Strategies to Treat Permanent Air Leaks. *Thorac Surg Clin*. 2010; 20(3):391-7.
 5. Ip VHY, Tsui BCH. Continuous interscalene block: the good, the bad and the refined spread. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:526-30
 6. Cerfolio RJ, Holman WL, Katholi CR. Pneumoperitoneum after concomitant resection of the right middle and lower lobes (bilobectomy). *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(3):942-6
 7. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Francioni F, Moretti M, Pugliese F, et al. Pneumoperitoneum for the management of pleural air space problems associated with major pulmonary resections. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1716-9
- Andreotti C, Venuta F, Anile M, De Giacomo T, Diso D, Di Stasio M, et al. Pleurodesis with an autologous blood patch to prevent persistent air leaks after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:759-62.

Fenómeno de Köebner tras realización de tatuaje en un paciente con antecedente personal de psoriasis

Danilo Musso (1), Diego Federico Baenas (2)

(1) Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 33 años que consulta por aparición de placas eritematosas en pierna derecha. Presenta como antecedentes personales patológicos psoriasis cutánea de cinco años de evolución (con compromiso a nivel de codos y tórax) bajo tratamiento con esteroides tópicos, y artritis psoriásica de tres años de evolución (oligoartritis asimétrica) con metotrexato oral 15mg/semana. Se encontraba en remisión de su enfermedad cutánea y articular, pero presentó placas induradas eritemato-descamativas de bordes bien definidos a nivel de pierna derecha tras la realización de tatuaje, con afectación de esta zona y extensión a piel circundante. No se objetiva afectación sistémica. La presencia de lesiones dérmicas compatibles con psoriasis en una zona de piel previamente sana con el antecedente reciente de traumatismo a ese nivel apoya el diagnóstico de Fenómeno de Köebner.



Figura 1: Lesiones eritemato-descamativas relacionadas a traumatismo cutáneo reciente.

COMENTARIOS

Este fenómeno fue descrito en 1877 por Heinrich Köebner como la aparición de lesiones típicas de una determinada dermatosis en áreas de piel sana, gatillada por diferentes traumatismos o estímulos (1). Se han identificado como desencadenantes: mordeduras, arañazos, picaduras, quemaduras, electrocoagulaciones, escarificaciones, presión, fricción, rasurado, succión, injertos, tatuajes, venopuntura, laserterapia o infecciones como la varicela, entre otros estímulos. Aunque este fenómeno se ha descrito en pacientes con psoriasis, puede aparecer en otras entidades como vitiligo, liquen plano, sarcoidosis, entre otras (2,3). Hasta un tercio de pacientes con psoriasis pueden presentar este fenómeno en el transcurso de la enfermedad. Predomina en la época invernal, probablemente debido al efecto beneficioso de las radiaciones ultravioletas (4). Histológicamente es indistinguible con la enfermedad de base y en la fisiopatogenia, no íntegramente dilucidada aún, se han involucrado mecanismos inmunomediados, proliferación vascular y participación de múltiples factores de crecimiento (5). El tratamiento más difundido es el uso de esteroides tópicos y evitar los estímulos desencadenantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diani M, Cozzi C, Altomare G. Henrich Koebner an His Phenomenon. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):919.
2. Kluger N. Tattooing and psoriasis: demographics, motivations and attitudes, complications, and impact on body image in a series of 90 Finnish patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017;26(2):29-32.
3. Wu J, Caperton C. Psoriasis Flare from Koebner's Phenomenon after Acupuncture. *N Engl J Med* 2013;368 (17):1635.
4. Ghorpade A. Tattoo-induced psoriasis. *Int J Dermatol.* 2015;54:1180-2.
5. Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31(6):741-9.

Correspondencia:

Danilo Musso
Servicio de Clínica Médica
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346 CP 5000
Córdoba, Argentina
Te: +54 (0351)4688200
Correo electrónico: danilomusso87@hotmail.com

Enfermedad de Behçet

Domingo Balderramo (1,2), Soledad Retamozo (2,3)

(1) Servicio de Gastroenterología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Argentina

(3) Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL. Córdoba, Argentina.

La enfermedad de Behçet es una enfermedad multisistémica inflamatoria de causa autoinmune y que cursa con aftas bucales y úlceras genitales recurrentes con compromiso ocular, cutáneo, digestivo, vascular y neurológico. Se caracteriza por el desarrollo de vasculitis de pequeñas y grandes arterias y/o venas. Esta enfermedad afecta ambos sexos, aunque tiende a ser más grave en hombres, y suele comenzar entre los 20 y 30 años de edad. La causa de la enfermedad se desconoce, aunque se han sugerido alteraciones inmunitarias y enfermedades virales o bacterianas. El HLA-B51 es un factor de riesgo mayor, está presente en más del 15% entre las personas de Europa, Oriente Medio, pero es baja su prevalencia en personas de América del Sur. La mucosa es la principal estructura anatómica afectada, casi todos los pacientes presentan úlceras bucales (100%) dolorosas recurrentes (Figura 1 y 2). Estas úlceras que miden 2 a 10 mm de diámetro pueden ser la primera manifestación en la mayoría de los pacientes. Pueden presentarse en cualquier lugar de la cavidad bucal, a menudo en grupos y se manifiestan durante 1 a 2 semanas. Además, pueden desarrollarse en cualquier localización del tubo digestivo.



Figura 1: Úlceras de gran tamaño localizadas en el dorso de la lengua con áreas cicatriciales en un paciente con enfermedad de Behçet.



Figura 2: Afta de gran tamaño ubicada a nivel de la cara interna del labio superior en un paciente con enfermedad de Behçet.

Debe sospecharse enfermedad de Behçet en adultos jóvenes con úlceras bucales aftosas recurrentes, signos oculares inexplicables o úlceras genitales. El diagnóstico de la enfermedad de Behçet es clínico y a menudo se demora debido a que muchas de las manifestaciones son inespecíficas. El tratamiento de la enfermedad de Behçet depende de las manifestaciones clínicas. Los corticoides tópicos pueden aliviar temporalmente las manifestaciones oculares y la mayoría de las lesiones bucales. Sin embargo, los corticoides tanto tópicos como sistémicos no alteran la frecuencia de las recidivas. Los anti-TNF son eficaces en una amplia gama de manifestaciones, incluyendo las alteraciones gastrointestinales y la enfermedad ocular (p. ej., uveítis refractaria grave) y se asocian a una disminución del número de crisis.

Correspondencia:

Domingo Balderramo
Servicio de Gastroenterología
Hospital Privado Universitario de Córdoba.
Av. Naciones Unidas 346, CP 5016
Córdoba, Argentina
Te: +54 (0351) 4688200
Correo electrónico: dbalderramo@hospitalprivadosa.com.ar

Infección por COVID-19: Puesta al día

Flavio Lipari (1)

(1) Servicio de Infectología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

A finales del 2019 en la localidad China de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, se observó la emergencia de un nuevo coronavirus (COVID-19 o SARS-CoV-2). Es el tercer coronavirus que se ha identificado en las últimas dos décadas. En el año 2002 se identificó la emergencia del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y luego en el 2012 del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) (1). El 11 de marzo del 2020 fue declarado por la Organización Mundial de la Salud como pandemia. Al día de la fecha prácticamente la totalidad de los países del mundo han informado la presencia del virus, sin límite geográfico alguno. En la primera quincena de mayo del 2020 ya hay más de 3 millones y medio de casos confirmados y 250.000 fallecidos en todo el mundo. En Argentina los casos confirmados son 4783 y 246 las muertes (2).

El coronavirus está formado por una cadena de material genético (ARN) recubierto de una membrana de proteínas que la protegen y de otras proteínas que le ayudan a unirse a las células humanas y entrar en ellas. El virus se une a las células humanas usando la proteína ACE2, situada en la superficie exterior de las mismas. Una vez dentro utiliza la maquinaria celular para producir entre 10.000 y 100.000 copias de sí mismo para luego infectar a nuevas células.

Actualmente se sabe que el SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona entre contactos cercanos, a través de gotas respiratorias producidas por una persona infectada cuando tose o estornuda, además del contagio a través de fómites contaminados. La falta de manifestaciones graves de la enfermedad afecta nuestra capacidad de contener la propagación del virus. En los casos leves de la infección las personas probablemente no terminarán en los centros de atención médica. En cambio, irán a trabajar y viajar, lo que propagará el virus a sus contactos. La identificación de las cadenas de transmisión y el seguimiento del contacto posterior es mucho más complicado si muchas personas infectadas permanecen asintomáticas o levemente sintomáticas. Los virus que tienen una alta transmisibilidad entre los seres humanos generalmente se pueden contener de manera

efectiva a través de la vigilancia sindrómica y el rastreo de contactos. La participación sustancial de la transmisión nosocomial en los brotes sugiere que dicha transmisión es un riesgo grave. Además de la vulnerabilidad de los entornos de atención médica a los brotes de coronavirus emergentes, las poblaciones hospitalarias tienen un riesgo significativamente mayor de complicaciones por infección. La edad y las afecciones coexistentes (como diabetes o enfermedad cardíaca) son predictores independientes de resultados adversos (1).

El cuadro clínico puede incluir signos y síntomas de presentación leve (fiebre, tos, malestar general, rinorrea, odinofagia, anosmia, ageusia y diarrea) asociados o no a síntomas graves como dificultad respiratoria con taquipnea. Puede presentarse como una neumonía intersticial o con compromiso del espacio alveolar y síndrome del distrés respiratorio del adulto. El 80% de los infectados solo desarrolla síntomas leves, según la Organización Mundial de la Salud (3).

Actualmente no existe un tratamiento antiviral específico recomendado para la infección COVID-19. Las personas infectadas con COVID-19 deben recibir atención para aliviar los síntomas. Para casos severos, el tratamiento debe incluir soporte de las funciones vitales principalmente. La búsqueda de un tratamiento está probando la capacidad de los países para desarrollar, probar e implementar medicamentos rápidamente. Durante una pandemia que está causando que la morbilidad y la mortalidad crezcan exponencialmente, existe una tentación de hacer que las terapias no probadas estén ampliamente disponibles y no esperar datos rigurosos de ensayos clínicos. Sin embargo, los ensayos aleatorizados y controlados bien realizados en estos pacientes con enfermedades agudas pueden llevarse a cabo con bastante rapidez. Miles de nuevos pacientes con COVID-19 se presentan a la atención cada día, y muchos pueden ser rápidamente incluidos en ensayos clínicos. Los resultados clínicos más relevantes para evaluar estos medicamentos, incluida la muerte, la hospitalización, la cantidad de días que pasan en cuidados intensivos y la necesidad de un ventilador, se evalúan fácilmente y están disponibles en días. Se están investigando al menos 25 fármacos para su uso en COVID-19 (4).

Las medidas orientadas a la prevención y control de infecciones desde que el paciente realiza el primer contacto con el sistema de salud son fundamentales para evitar la diseminación en el ámbito de las instituciones sanitarias. El tratamiento de las complicaciones y las medidas de soporte oportuno son

Correspondencia:

Flavio Lipari
Servicio de Infectología
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346 CP 5000
Córdoba, Argentina
Te: +54 (0351) 4688200
Correo electrónico: fglipari@gmail.com

las intervenciones con mayor impacto beneficioso en la morbi-mortalidad de personas con COVID-19. El tratamiento antiviral al día de la fecha posee escasa evidencia y de bajo nivel por lo que debe considerarse el riesgo/beneficio de la prescripción. De esta manera, el virus representa un alto riesgo a nivel poblacional, con el potencial de causar interrupciones en los sistemas de salud pública global y pérdidas económicas. Esta posibilidad obliga la respuesta agresiva actual dirigida a rastrear, testear y diagnosticar a cada paciente infectado y, por lo tanto, romper la cadena de transmisión (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. *NEJM* 2020;382:692-4.
2. Johns Hopkins University 2020. COVID-19 Dashboard by the Center for systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. [Consultado el 04/05/2020].
3. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Network Open* 2020;3:e205619.
4. Rome BN, Avorn J. Drug evaluation during the Covid-19 pandemic. *NEJM*. 2020 Apr 14.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

NORMAS DE PUBLICACIÓN

Experiencia Médica es la publicación oficial del Hospital Privado Universitario de Córdoba desde el año 1983. Tiene como objeto la publicación de trabajos de científicos básicos y clínicos destinados a promover la docencia e investigación y así brindar las herramientas para la asistencia médica

Experiencia Médica considerará para su publicación los trabajos de investigación relacionados con todas las especialidades médicas como así también los relacionados con la docencia en medicina.

La revista adhiere a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, por lo que los manuscritos deberán elaborarse siguiendo sus recomendaciones, que pueden ser consultadas en <http://www.icmje.org>.

Todas las contribuciones podrán ser enviadas para su publicación en español o en inglés. El envío de un artículo a Experiencia Médica implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista. Los autores serán responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente el material, ya sea texto, tablas o figuras.

Los artículos originales, revisiones, casuísticas y otros que los editores consideren pertinentes, serán revisados anónimamente por dos miembros del Comité Editorial. El Comité de Redacción, atendiendo las críticas de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones cuando lo considere necesario. Este dictamen será informado por la Secretaría Editorial al autor responsable.

Asimismo, el Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, siempre que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo.

Una vez aprobada la publicación del trabajo, los artículos aceptados quedarán como propiedad permanente de la Revista Experiencia Médica y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso del Comité Editorial de la revista. El autor cede, en el supuesto de publicación de su trabajo, de forma exclusiva a Experiencia Médica los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo.

Para incluir material de otras fuentes con derechos de autor, se deberá obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Autoría. En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que cumplan cada uno de los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en sus posibles revisiones.
3. Haber aprobado la versión final enviada para su publicación.

Conflicto de intereses. Los autores deberán especificar cualquier relación financiera o personal que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado. Incluso si los autores consideran que no los hay, deberán indicarlo.

Responsabilidades éticas. Cuando se describan experimentos que se hayan realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conformaron con las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Cuando se describan experimentos en animales, se deberá indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional, o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.

Consentimiento informado. Los autores deberán mencionar en el apartado de Métodos que los procedimientos utilizados en los pa-

cientes y controles han sido realizados tras la obtención del consentimiento informado. Si se reproducen fotografías o datos de pacientes (incluyendo los nombres, iniciales, o nombre del hospital de los pacientes), éstos no deben ser identificativos de los mismos. En todos los casos, los autores deberán haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente (o del padre o tutor en caso de pacientes menores) que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel e Internet. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros hospitalarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica.

ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse por vía electrónica (e-mail) a la dirección: experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar.

En el cuerpo del mensaje se indicará el nombre del autor principal con los siguientes datos de contacto: Institución de trabajo; teléfono/fax y dirección de correo electrónico.

El autor principal es el responsable por el contenido vertido en el artículo y por todos los autores que figuran en el mismo.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

1. Primera página. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo de hasta 130 caracteres (sin incluir espacios); título corto (45 caracteres sin incluir espacio); nombre y apellidos de los autores; nombre y dirección completos del centro de trabajo; sección a la que corresponde el artículo y consignar si existe o no conflicto de interés.

2. Resumen. Los manuscritos se enviarán con un resumen (ver especificaciones de cada sección en español y en inglés incluyendo este último el título del trabajo. El resumen deberá reunir las siguientes características: 1) ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) seguir en su redacción el esquema general del artículo, 4) no incluir material o datos no citados en el texto, ni hacer referencia a tablas y/o figuras.

3. Palabras clave. Todos los artículos deberán incluir 3 a 6 palabras clave en español y en inglés, de acuerdo con el MeSH de Index Medicus/Medline, disponible en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>.

4. Bibliografía. Las referencias bibliográficas deberán comprobarse por comparación con los documentos originales. Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa entre paréntesis, vaya o no acompañada del nombre de los autores. Se citarán todos los autores cuando fueran dos o menos. Si fueran más, el segundo será seguido de la expresión et al. Los nombres de las revistas deberán abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <ftp://nlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/>.

Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas; no podrán emplearse como tales observaciones no publicadas ni comunicaciones personales, pero las mismas sí podrán citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados pero aún no publicados, se incluirán en las citas bibliográficas como “en prensa”, entre corchetes.

En el listado de referencias, los artículos, libros, y demás publicaciones se presentarán de acuerdo a las Normas de Vancouver, como lo indican los siguientes ejemplos.

Revista

a) Artículo de revista estándar. Relacionar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, relacionar solo los seis primeros añadiendo la expresión et al.

Ej.: Solter NA, Wasserman SL, Auster KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med.* 1976;294:687–90.

b) Trabajo publicado por una Institución (autor no especificado).

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gammaglutamyltransferase in blood. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976;36:119–25.

Libros y otras monografías

a) Autor(es) personal(es):

Osler AG. Complement: mechanisms and functions. Englewood Cliffs:Prentice-Hall; 1976.

b) Autor corporativo:

American Medical Association Department of Drugs. AMA Drug evaluations, 3rd ed. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977.

c) Editor, compilador, director o autor:

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology for students and practitioners of medicine and other health sciences. 5th ed. Baltimore Williams & Wilkins; 1968.

d) Capítulo de un libro:

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenetic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA, Jr, Sodeman WA, editores. Pathologic Physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974. p. 457-72.

e) Conferencias:

Yalow RS. New insights with radioimmunoassay. Special Lecture. Western Association of Physicians, 1 Feb. 1978, Carmel, California. National Center for Health Statistics.

f) Artículos en periódicos ordinarios (no revistas médicas):

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: Discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. The Wall Street Journal. 12 August 1977, 1 (col. 1), 10 (col. 1).

5. Figuras. Las figuras (gráficos, esquemas, fotografías) se seleccionarán cuidadosamente, procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto.

Deberán estar numeradas de manera correlativa y conjunta y contar con un título explicativo y una leyenda explicativa al pie.

La resolución mínima de las imágenes será de 300 dpi y deberán ser enviadas en archivo separado del manuscrito.

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet en Experiencia Médica.

6. Tablas. Las tablas se presentarán al final del manuscrito, una por página, numeradas correlativamente. Deberán ser claras y sin rectificaciones, tener un título explicativo, y las siglas y abreviaturas se incluirán en una nota explicativa al pie.

Si una tabla ocupara más de una hoja se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente.

7. Agradecimientos. Cuando se considere necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

SECCIONES

Artículos Originales. Son trabajos preferentemente prospectivos, de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Tendrán una extensión máxima de 4.000 palabras (sin incluir referencias) y no más de 50 referencias. El texto deberá estructurarse en: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión.

a) Introducción. Será lo más breve posible y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No deberá incluir resultados o conclusiones.

b) Material y métodos. Indicarán (1) las características de la serie estudiada, (2) el criterio de selección empleado, (3) las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información, (4) el análisis estadístico realizado, descripto de forma detallada, (5) las guías o normas éticas seguidas.

c) Resultados. Relatarán, sin interpretar, las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Estos datos podrán publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) Discusión. El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Revisiones. Deben tratar sobre temáticas cuya actualización resulte pertinente y fundamentarse con una excelente revisión bibliográfica. Serán escritas a solicitud del Comité Editorial, aunque los autores interesados en contribuir en la sección podrán enviar a la Secretaría Editorial (experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar) un resumen del artículo propuesto de hasta 1000 palabras para su valoración por el Comité Editorial.

Tendrán una extensión máxima de 3.000 palabras, no más de 30 referencias y hasta 8 tablas o figuras. El resumen no deberá exceder las 250 palabras y el manuscrito tendrá una organización libre.

Guías y Protocolos. Su objetivo es hacer un resumen de rápida lectura acerca de alguna patología, incluyendo los puntos principales que hacen al diagnóstico diferencial de la misma. Debe incluir una actualización del tema y resumen de mecanismos fisiopatogénicos la estructura sugerida es: definición, epidemiología, fisiopatogenia, metodología diagnóstica o terapéutica.

La extensión máxima de las mismas serán 2500 palabras y no deberá superar las 30 referencias. El texto no incluirá resumen y se estructurará siguiendo las mismas recomendaciones que los trabajos originales. Se sugiere resumir la información en tablas o diagramas de flujo.

Casos clínicos/Casuísticas. Se refiere a la descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que suponen una aportación importante al conocimiento del proceso, realizando una revisión crítica de la literatura.

Tendrá una extensión máxima de 1500 palabras, no más de 10 referencias bibliográficas y hasta 3 figuras o tablas. El texto no incluirá resumen y se estructurará en introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al Director. Son comentarios relativos a artículos publicados recientemente tanto en la revista Experiencia Médica como en otras revistas. Tendrán una extensión máxima de 500 palabras y no más de 10 referencias. El texto no incluirá resumen y no se estructurará en apartados.

Imágenes en Medicina: presenta imágenes ilustrativas de un caso clínico. El texto tendrá una extensión máxima de 500 palabras, no más de 5 referencias bibliográficas. No incluirán resumen y el manuscrito se organizará en Caso Clínico y Comentarios.

Bioética y otros temas de interés en Medicina: Tendrán una extensión máxima 2000 palabras, no más de 10 referencias bibliográficas y hasta 2 tablas y/o figuras. El resumen no será estructurado y no deberá exceder las 250 palabras. El manuscrito tendrá estructura libre.