

**Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires****PRESIDENTE:** DR. DANIEL LUIS CARNELLI**VICEPRESIDENTE:** DR. DANIEL ROMANO**SECRETARIO:** DR. JOAQUÍN MERCADO**PROSECRETARIO:** DR. JORGE CASTAGNINO**TESORERA:** DRA. GRACIELA FERNÁNDEZ**PROTESORERA:** DRA. ANDREA PISAREVSKY**VOCALES TITULARES:**

DR. OSCAR CANTELI, DR. ALEJANDRO EMILIO CAROSIO Y DRA. MARÍA INÉS VÁZQUEZ

VOCALES SUPLENTE:

DRA. ANA MATILDE ISRAEL, DRA. M. GUILLERMINA LUDUEÑA Y DRA. G. MARÍA SUÁREZ

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN:

DR. RODOLFO JORGE BADO Y DRA. VIVIANA BEATRIZ FALASCO

COMITÉ DE DOCENCIA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS**DIRECTOR:** DR. REUSSI ROBERTO**SUB-DIRECTOR:** DR. MERCADO JORGE**SECRETARIO:** DR. BADO RODOLFO JORGE**VOCALES:** DRES. MAINO RODOLFO, MARONGIU FEDERICO ANTONIO, FALASCO MIGUEL ÁNGEL, FALASCO SILVIA, ISRAEL ANA MATILDE, FALASCO VIVIANA, OLMOS FLORENCIO**Revista de Medicina Interna****DIRECTORA:**
DRA. SILVIA I. FALASCO**SECRETARIA DE REDACCIÓN**
DRA. MARGARITA GASET**RELACIONES INSTITUCIONALES**
DR. OSVALDO CERDÁ**CONSEJO EDITORIAL Y DE ARBITRAJE****Dr. Rodolfo Bado**, Expresidente de ISIM (International Society of Internal Medicine). Exprofesor Adjunto Curso Especialista en Terapia Intensiva Universidad del Salvador**Dr. Mario Bruno**, Presidente de la Sociedad de Periodismo Médico y de la Sociedad de Cancerología. Asociación Médica Argentina**Dr. Norberto Cardozo**, Jefe de Servicio Clínica Médica Htal. "R. Larcade de San Miguel". Prof. Adjunto de Medicina Interna**Dr. Samuel Córdova Roca**, Prof. Emérito de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés. Jefe del Servicio de Medicina I-Cardiología Htal. de Clínicas Universitario. Bolivia**Dr. Jorge Daruich**, Jefe Sección Hepatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, UBA y de la Fundación de la Hemofilia**Dra. Ana María Di Lonardo**, Prof. Titular de Inmunología Básica y Clínica Facultad de Medicina UCES. Fundadora del Banco Nacional de Datos Genéticos**Dr. Miguel Ángel Falasco**, Jefe de Servicio de Docencia e Investigación HIGA "Pedro Fiorito". Prof. Titular de Medicina Interna, Universidad Favaloro**Dra. Viviana Falasco**, Jefa de Servicio Clínica Médica HIGA "Pedro Fiorito". Prof. Adjunta Medicina Interna Universidad de Bs. As.**Dra. Margarita Gaset**, Exjefa de Departamento Medicina HGA "Dr. Parmenio Piñero". Prof. Adjunta Medicina Interna, Universidad Favaloro**Dr. Jorge Giannattasio**, Médico Sanitarista y Oncólogo. Médico Consultor del Hospital Tornú**Dra. Ana Matilde Israel**, Exjefa del Departamento de Medicina del Hospital Rivadavia. Docente Asociado de la UBA UDH Rivadavia**Dra. María Cristina Jiménez Bazzano**, Magister en Educación Médica Superior. Prof. Titular Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay**Dr. Rodolfo Maino**, Miembro fundador de la Sociedad Argentina de Genética Médica. Exjefe Sección Inmunología del Hospital Rivadavia**Dr. Federico Marongiu**, Doctor en Medicina de la Universidad de Bs. As. y de la Universidad de Friburgo de Alemania. Exjefe Departamento de Medicina Interna Hospital Alemán**Dr. Marcelo Melero**, Doctor en Medicina. Director de la Carrera de Médicos Especialistas Universitarios en Medicina Interna, Facultad de Medicina, UBA**Dr. Jorge Mercado**, Fellow American College of Physicians, Miembro de Honor de la Asociación Médica Argentina**Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés**, Catedrático-Jefe de Servicio de Medicina Interna. Jefe de Estudios Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid. España**Dr. Florencio Olmos**, Expresidente de la Sociedad de Medicina Interna de Bs. As.**Dr. Félix Puchulu**, Jefe de División Diabetología Hospital de Clínicas "José de San Martín"**Dr. Eduardo Penny Montenegro**, Profesor Asociado Universidad Peruana Cayetano Heredia. Perú**Dr. Roberto Reussi**, Vicepresidente de la Asociación Médica Argentina. Presidente de la Fundación Reussi**Dr. Hernán Seoane**, Exdecano de la Facultad de Ciencias Médicas – Pontificia Universidad Católica Argentina. Vicepresidente del Comité de Economía de la Salud – Asociación Médica Argentina**Dr. Iván Darío Sierra Ariza**, Profesor Consultor permanente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia**Dr. Hugo Sprinsky**, Jefe de Terapia Intensiva Instituto Otorrinolaringológico Arauz**Dr. Carlos Tajer**, Expresidente Sociedad Argentina Cardiología. Exjefe del Servicio de Cardiología Hospital "El Cruce". Presidente Sociedad Argentina de Medicina Narrativa**Dra. Susana Turyk**, Doctora en Medicina. Médica genetista. Expresidente de la Sociedad Argentina de Genética Médica**Dr. Eusebio Zabalúa†**, Presidente del Comité de Docencia de la Fundación Arauz

Revista de Medicina Interna es el órgano de comunicación de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Es una publicación trimestral.

Propietario: Sociedad de Medicina Interna de Bs. As. Registro de la Propiedad Intelectual N° RL-2022-37527847-APN-DNDA#MJ - ISSN 1669-5089

ISSN ON-LINE 1669-6611. La Revista de Medicina Interna es indizada por SIIC Data Bases. Indizada en Latindex.

En Internal medicine: Free medical journals y Revistas médicas en español de acceso libre. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de los autores. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores.

Editada por GPS Editores. E-mail: rogapa62@gmail.com - Impresa en Collecchio Hnos. S.A - Abraham J. Luppi 1641 (1437) CABA / Tel.: 4919-6685

EDITORIAL

03

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Dr. DANIEL CARNELLI

TRABAJO DE REVISIÓN

06

**PARKINSONISMOS ATÍPICOS
DEGENERACIÓN CORTICOBASAL**

ATYPICAL PARKINSONISM

CORTICOBASAL DEGENERATION

SACRISTÁN HE, CVITANICH FR, MENTANA N

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

19

**DESENLACES CLÍNICOS DEL TRATA-
MIENTO CON DEXLANSOPRAZOL EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD POR
REFLUJO GASTROESOFÁGICO QUE
NO RESPONDEN INICIALMENTE A
DOSIS ESTÁNDAR DE INHIBIDORES
DE BOMBA DE PROTONES CONVEN-
CIONALES: EVIDENCIA DE VIDA REAL**

*CLINICAL OUTCOMES OF DEXLANSOPRA-
ZOLE TREATMENT IN PATIENTS WITH GAS-
TROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WHO
INITIALLY FAILED TO RESPOND TO STAN-
DARD DOSES OF CONVENTIONAL PROTON
PUMP INHIBITORS: REAL LIFE EVIDENCE*

*VALLE FABIÁN ENRIQUE, SÁNCHEZ-VANEGAS GUILLERMO, CALAMBAS FRE-
DY HERNÁN, PARRA VIVIANA, MEISEL EMIRO ALFONSO, JULIAO FABIÁN,
PINZÓN CARLOS EDUARDO, CASTRO CARLOS ALBERTO*

CASO CLÍNICO

30

**SÍNDROME AUTOINMUNE / AUTO-
INFLAMATORIO INDUCIDO POR AD-
YUVANTES (SÍNDROME ASIA)**

*AUTOIMMUNE/AUTOINFLAMMATORY
SYNDROME ADJUVANT INDUCED (ASIA
SYNDROME)*

*FALASCO VIVIANA, SZYRMA MARÍA ELENA, RODRÍGUEZ FALABELLA GONZA-
LO, MAISONAVE CAMILA, DE LLANO CAROLINA, QUEVEDO ELIANA, BAROTTO
GABRIELA, BENAVIDEZ FEDERICO, MALDONADO SEGATTA THAIS, COPPOTELLI
SERGIO*

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS Y/O TERAPÉUTICOS

35

**ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA
HIPERVITAMINEMIA B 12**

Dra. SILVIA I. FALASCO

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Me pareció interesante la elección de este tema para el editorial de nuestra revista científica, no por algo meramente azaroso, sino porque a través de diferentes lecturas que he realizado, se ha convertido en un tema a tener en cuenta en los países centrales, dado que su padecimiento se ha incrementado notoriamente, y puede estar solapado con otras enfermedades dado que presenta una serie de características comunes a otras entidades nosológicas. Es una patología que comenzó gradualmente a incrementarse significativamente en los equipos de salud y dado que tanto la Organización Mundial del Trabajo (OIT) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que las condiciones de trabajo para la mayoría de los trabajadores en el mundo no reúnen los estándares y guías mínimos establecidos por estos organismos para la salud ocupacional, la seguridad y la protección social, es dable esperar que se siga incrementando. La fatiga como tal podríamos interpretarla como un indicador de que algo debe ser atendido o por nosotros, o por las condiciones de trabajo o por la organización de éste. Es conocido que las consecuencias de no hacerlo pueden repercutir en nuestra salud y bienestar y en la de otros; en la capacidad y eficiencia productivas; en los costos sociales y económicos, ya que con el cansancio llegan los errores y los accidentes. Pero el síndrome de fatiga crónica (SFC) es mucho más abarcativo en cuanto a su entidad, ya que podríamos definirlo como una afección compleja y debilitante caracterizada por una fatiga intensa o cansancio profundo que no remite tras el descanso en cama y que puede empeorar con la actividad física o mental, además de que afectan directamente la vida de la persona enferma. Se la ha asociado hace una cuantas décadas atrás al síndrome de sensibilización central (pues también se la conoce como Encefalomiелitis miál-

gica), y se la englobó junto a la fibromialgia, el intestino irritable, cefalea tensional, y otras en las cuales el denominador común era que presentaban características clínicas, predominio, evolución y tratamiento comunes, como la respuesta a agentes serotoninérgicos o noradrenérgicos, existiendo de forma hipotética una disfunción neuroendocrina-inmune que creaba un nexo entre éstas. Hoy sabemos que el SFC se trata de un trastorno de características propias, signos y síntomas físicos específicos, basándose en la exclusión de otras enfermedades para su posible diagnóstico, que afecta epidemiológicamente 4 veces más a las mujeres, que la padecen 3,3 millones de personas en EE.UU y aproximadamente unas 100 mil personas en España, siendo la edad de su aparición alrededor de los 40 a 50 años. Tiene, dentro de sus características predisponentes, los factores genéticos, las causas tóxicas, las personas con un carácter perfeccionista, incluso obsesivo, hiperactivas, inestables emocionalmente y que tienen la necesidad de reconocimiento personal, lo que se conoce como un patrón de conducta de Tipo A, las personas que han sufrido muchas situaciones estresantes vitales, tanto físicas (agresiones, traumatismos) como psicológicas (amenazas, síndrome de “quemarse” por el trabajo, acoso) a lo largo de su vida.

La presencia de la enfermedad puede sospecharse cuando en el caso típico el SFC surge de forma aguda, e incluso de forma súbita, en general en una persona previamente activa. A menudo, al comienzo acontece durante la convalecencia de un cuadro y enfermedad de tipo general agudo, y en algunos casos tras una mononucleosis infecciosa, hepatitis, infección por CMV u otras o algún estrés agudo poco destacable. Aquí quiero hacer un paréntesis y mencionar que está teniendo un impulso muy importante el COVID prolongado como factor

predisponente ya que el mismo se define como problemas de salud crónicos que persisten durante semanas, meses o años después de una infección por COVID. Los síntomas pueden variar, pero los pacientes a menudo se quejan de los mismos síntomas que se observan en las personas con síndrome de fatiga crónica. Las investigaciones actuales en el CDC sugieren que es la reacción exagerada y prolongada del cuerpo a una infección u otra agresión al sistema inmunológico. Siguiendo nuestra línea descriptiva, en el comienzo suele predominar la fiebre, odinofagia, tos, mialgias y la fatiga; menos común es la clínica digestiva, como la diarrea. Este proceso inicial deja como secuela un agotamiento insoportable. Y es que el síntoma principal o cardinal es la fatiga, que es indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad ya que debe ser por lo menos de 6 meses o más de evolución.

Tengamos presente que no es secundaria a actividad excesiva, no mejora con el reposo, empeora con el estrés y configura una discapacidad (física y mental) persistente. Posteriormente al cuadro descrito se instauran los síntomas crónicos y que de una forma descriptiva sintética son: fatiga, febrícula o distermia intermitente, artralgias migratorias, mialgias generalizadas, faringitis u odinofagia, cefalea, adenopatías cervicales o axilares dolorosas, y otros menos comunes (náuseas, diarrea, dolor abdominal, anorexia, tos, vértigo, lipotimia, síncope, visión borrosa, parestesias, exantema cutáneo). Los síntomas persisten durante semanas o meses y el predominio de unos u otros varía en cada enfermo. La fatiga suele acompañarse de trastornos neurocognitivos y alteraciones del sueño. Tienen dificultad para la concentración, insomnio o hipersomnia, y de forma asociada depresión. Es menos habitual la presencia de palpitaciones, dolor torácico, sudoración nocturna y pérdida o aumento de peso. Viendo esta situación ¿y el Burnout dónde queda?, ya que tal vez comparte muchos de los síntomas. El síndrome de “Burnout” se refiere únicamente al agotamiento deriva-

do del desempeño laboral y se relaciona más con el ámbito emocional. Los síntomas principales del síndrome de burnout son: bajo nivel de realización personal, relacionado con la tendencia a evaluarse negativamente; altos niveles de agotamiento emocional, los cuales se van diferenciando en etapas progresivas de gravedad. Tanto la fatiga laboral primero como el síndrome de Burnout presentan etiologías comunes implicando multiplicidad de factores, derivados del estrés mantenido en el tiempo, específicamente de las demandas impuestas por la tarea.

Se ha señalado que la fatiga es parte de las manifestaciones del síndrome de Burnout que, junto con otros factores, puede provocar SFC. Es decir, entonces, que vamos teniendo una progresividad silente, solapada, en la cual vamos agregando síntomas que nos parecen tal vez menores hasta desembocar en un cuadro que ya nos va siendo cada vez más difícil de controlar y obviamente de tratar. Como ya se dijo, no hay estudios específicos ni evidencia patognomónica de esta entidad, por lo cual la minuciosa anamnesis, un correcto examen clínico y los estudios complementarios bien dirigidos, son quienes pueden ayudarnos a arribar al diagnóstico; no obstante existen criterios a los cuales nos aferraremos como ser: criterios mayores: fatiga crónica persistente (al menos 6 meses), o intermitente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con inicio definido y que no es resultado de esfuerzos recientes; no mejora con el descanso, origina una reducción notable de la previa actividad habitual del paciente. Exclusión de otras enfermedades que pueden ser causa de fatiga crónica. De forma concurrente, deben estar presentes 4 o más de los siguientes criterios menores (signos o síntomas), todos ellos persistentes durante 6 meses o más y posteriores a la presentación de la fatiga. Como criterios menores: alteración de la concentración o de la memoria recientes, odinofagia, adenopatías cervicales o axilares dolorosas, mialgias, poliartralgias sin signos de flogosis, cefalea de inicio reciente o de características

diferentes de la habitual, sueño no reparador, malestar post esfuerzo de duración superior a 24 hs. Vale decir entonces y para tener en cuenta que como los criterios no están basados en mecanismos etiopatogénicos se da el caso de que algunos pacientes presentan manifestaciones clínicas similares pero se les diagnostica de otros procesos porque el síntoma fundamental no es la fatiga. Éste es el caso de la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable, el síndrome de la articulación temporomandibular, etc., en los que, además de compartir numerosos síntomas con el SFC, las evidencias científicas disponibles sugieren mecanismos fisiopatológicos similares en todos ellos.

A modo de ejemplo, el 70% de los pacientes con fibromialgia cumple también con los criterios de SFC y a un porcentaje similar de estos últimos les ocurre lo contrario. Con respecto al tratamiento está dirigido principalmente al alivio de los síntomas concomitantes de la enfermedad y no a la curación de la misma, su objetivo es paliar las molestias del paciente para que haya una mejora en la calidad de vida y pueda llevar a cabo sus actividades diarias. El tratamiento no farmacológico estará dirigido a la realización de ejercicios ligeros y de estiramiento antes de dormir para disminuir los síntomas. También se puede realizar la psicoterapia y la terapia de apoyo, las cuales pueden ayudar al paciente a combatir su enfermedad y aliviar parte de la tensión que conlleva este síndrome. Con respecto a tratamiento farmacológico los fármacos tricíclicos en dosis reducidas pueden mejorar el sueño y aliviar el dolor leve generalizado como la doxepina, amitriptilina y nortriptilina. Los antidepresivos se utilizan en pacientes asociados a depresión, pero en aquellos que no presentan depresión, el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina lo han beneficiado ya que no aparece la depresión que

suele verse en este síndrome. Se utilizan fluoxetina, sertralina y paroxetina. Los ansiolíticos se usan para tratar el pánico que se presenta en los pacientes con este síndrome. Agentes como alprazolam, clonazepam y otros son los más utilizados. Los AINE se emplean para el alivio del dolor como el naproxeno, ibuprofeno, paracetamol. El ejercicio físico aeróbico en pautas cortas y adaptadas a cada persona mejora la sintomatología global del síndrome. Poco a poco se puede intentar aumentar la intensidad, pero sin realizar un sobreesfuerzo que pueda empeorar la enfermedad. Las actividades más recomendadas son andar en períodos cortos e intermitentes de 15-20 minutos de marcha y descanso.

El apoyo psicoterapéutico, cuando conlleva el cuadro con depresión y ansiedad, puede ser de suma utilidad. Es por todo ello que se debe reconocer que en el SFC predominan los síntomas conductuales en relación a los físicos; el principal es el cansancio emocional, presencia de síntoma en pacientes que no padecen de psicopatología anterior; es determinado como un síndrome clínico que se desencadena por una inadecuada adaptación a las condiciones de trabajo, que conlleva una disminución del rendimiento laboral junto con la sensación de despersonalización o baja autoestima; indica que este SFC no solo se presenta en el personal de salud, sino que éste se puede evidenciar en cualquier persona en el ámbito laboral de igual manera. El síndrome de fatiga crónica es una patología multifactorial que se va desarrollando con el paso del tiempo básicamente, que afecta de manera directa e indirecta a la población. Su detección temprana puede ser importante a los efectos de mitigar rápidamente su florida sintomatología y modificar el bienestar del paciente.

DR. DANIEL CARNELLI
Presidente SMIBA

PARKINSONISMOS ATÍPICOS DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

ATYPICAL PARKINSONISM CORTICOBASAL DEGENERATION

SACRISTÁN HE¹, CVITANICH FR², MENTANA N²

RESUMEN

Las enfermedades que afectan a los núcleos de la base, se caracterizan por presentar lentitud y reducción en la amplitud del movimiento (bradicinesia-hipocinesia), a menudo asociados a temblor, rigidez y alteraciones posturales. El término parkinsonismo hace referencia a estos hallazgos, cuya etiología más frecuente es la enfermedad de Parkinson (EP). Existen parkinsonismos acineto-rígidos, especialmente sin temblor, que no responden a la L-dopa y corresponden a uno de los siguientes trastornos neurodegenerativos: 1-parálisis supranuclear progresiva (PSP), 2-atrofia multisistémica (MSA), o 3-degeneración corticobasal (DCB). Cada uno de ellos posee signos y síntomas característicos que los distinguen de la EP, pero éstos pueden no estar presentes al comienzo de la enfermedad. Estas condiciones habitualmente no responden a las drogas dopaminérgicas y deben ser abordadas correctamente en fase precoz. El principal problema es que los pacientes con signos y síntomas clínicos típicos de la EP pueden tener patologías muy diversas y los pacientes con la misma patología pueden tener diferentes signos y síntomas clínicos (parkinsonismos atípicos de presentación típica o atípica). Recientemente, ha crecido el interés en el conocimiento de estas enfermedades, caracterizadas por una acumulación intracelular anormal de proteínas mal plegadas, tales como tau (PSP y DCB) y

SUMMARY

Diseases that affect the basal nuclei are characterized by slowness and reduction in the range of movement (bradykinesia-hypokinesia), often associated with tremor, rigidity, and postural alterations. The term parkinsonism refers to these findings, the most common etiology of which is Parkinson disease (PD). There are akineto-rigid parkinsonism, especially without tremor, that do not respond to L-dopa and correspond to one of these three neurodegenerative disorders: 1-progressive supranuclear palsy (PSP), 2-multiple system atrophy (MSA), or 3-corticobasal degeneration (CBD). Each of them has characteristic signs and symptoms that distinguish them from PD, but these may not be present at the beginning of the disease. These conditions usually do not respond to dopaminergic drugs and must be addressed correctly in the early phase. The main problem is that patients with typical clinical signs and symptoms of PD can have very diverse pathologies and patients with the same pathology can have different clinical signs and symptoms (atypical parkinsonism with typical or atypical presentation). Recently, interest has grown in the knowledge of these diseases, characterized by an abnormal intracellular accumulation of misfolded proteins, such as tau (PSP and CBD) and α -synuclein (MSA). Knowledge of the characteristic signs and symptoms of PSP, MSA and CBD are essential for adequate diagnostic and therapeutic management of patients

1. Servicio de Neurología. Director CODEI. Instituto Municipal de Rehabilitación "Dr. Anselmo Marini". Vicente López. Buenos Aires, Argentina. Profesor Titular de Neurología. Facultad de Medicina. Universidad de Morón. Profesor Adjunto de Neurología. Facultad de Medicina. UBA. Argentina.

2. Unidad Docente Hospitalaria. Hospital Prof. Bernardo Houssay. Facultad de Medicina. UBA. Argentina.

e-mail: hsacri@hotmail.com

Fecha de recepción: 31 de Octubre de 2023

Fecha de aceptación: 30 de Noviembre de 2023

α -sinucleína (MSA). El conocimiento de los signos y síntomas característicos de PSP, MSA y DCB son esenciales para un adecuado manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes que padecen parkinsonismos atípicos. La DCB constituye una entidad poco frecuente. En el presente trabajo desarrollaremos las características clínicas y diversas opciones de tratamiento.

Palabras clave: Parkinsonismos, degeneración corticobasal, diagnóstico, tratamiento

INTRODUCCIÓN

La degeneración corticobasal (DCB) constituye una enfermedad neurodegenerativa, progresiva que se acompaña de un parkinsonismo asimétrico y deterioro cognitivo [1]. Se integra al grupo de las *taupatías* y se debe a una acumulación intracelular, anormal de la proteína *tau* mal plegada. El examen histopatológico por necropsia permite arribar al diagnóstico inequívoco de la enfermedad [2]. La DCB debe diferenciarse del síndrome corticobasal (SCB), caracterizado por compromiso cognitivo y desórdenes del movimiento, asociado a una atrofia asimétrica de la corteza perirrolándica fronto-parietal y de los núcleos de la base (sustancia nigra y pálido-estriado). Si bien la DCB constituye la principal causa del SCB, otras afecciones pueden simularla, a saber: 1- parálisis supranuclear progresiva (PSP), 2- enfermedad de Alzheimer (DTA), 3- demencia fronto-temporal (DFT) y 4- enfermedad por cuerpos de Lewy (ECL). Al coexistir múltiples entidades con el mismo síndrome, se dificulta el diagnóstico clínico de la DCB [3].

Antecedentes Históricos

Rebeiz, Kolodny y Richardson (1968), describen por primera vez la DCB. Reportan tres casos clínicos de pacientes con anomalías motoras y de la postura. Destacan la existencia de bradicinesia, temblor, distonía, rigidez, falta de destreza motora, adormecimiento de un miembro y trastornos en la marcha. A este cuadro clínico lo denominan “degeneración gangliónica cortico basal (DGCB)”, basándose en los hallazgos anatómo-patológicos de los

suffering from atypical parkinsonism. CBD is a rare entity. In the present work we will develop the clinical characteristics and various treatment options

Keywords: *Parkinsonism, corticobasal degeneration, diagnosis, treatment*

pacientes, donde se evidenció atrofia cortical fronto-parietal asimétrica, pérdida de neuronas en la sustancia nigra (SN) y neuronas edematosas (células acromáticas) [4]. El término DCB fue acuñado por primera vez por Gibb, Luthert y Marsden (1989) al describir otra serie de casos similares [5].

Epidemiología

La DCB es una entidad neurológica infrecuente, con una incidencia menor al 1/100.000 habitantes/año. Representa el 4-6% de pacientes con parkinsonismos [3]. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han reportado algunos casos familiares [6]. La edad promedio de inicio de los síntomas es a partir de la sexta década, siendo el caso más joven reportado a los 43 años. No hay grandes diferencias en la prevalencia con relación al sexo y no hay factores raciales y/o étnicos conocidos [2].

Factores ambientales

No se reportan factores medioambientales (tóxicos o agentes infecciosos) asociados a la DCB [1]. Se ha descrito un agrupamiento geográfico de las *taupatías* a favor de factores ambientales que podrían tener relevancia en su génesis [6].

CUADRO CLÍNICO

La DCB, se trata de un trastorno del movimiento asociada a un cuadro de déficit cognitivo [7]. La presentación clásica se engloba dentro del SCB, caracterizado por alteraciones motoras y cognitivas de curso progresivo. Sin

embargo, se reconocen otros fenotipos, como el síndrome frontal espacial y de conducta (SFB), variante agramatical no fluente de la afasia progresiva primaria (APP) y el síndrome de la PSP [9] (Tabla 1). Las manifestaciones clínicas de la DCB, resultan de un compromiso cortical y de los núcleos de la base. Las manifestaciones motoras comprenden un parkinsonismo asimétrico, distonía, mioclonías, inestabilidad postural y caídas. Las manifestaciones conductuales comprenden afasia, apraxia, el fenómeno del miembro alienado y la anestesia cortical parietal, como expresión de los signos corticales más representativos [10].

SÍNTOMAS MOTORES

Parkinsonismo

El parkinsonismo, puede manifestarse de diversas maneras, siendo la más característica, una forma acineto-rígida, asimétrica o unilateral [9], aunque se han reportado casos aislados de presentación bilateral y simétrica [10]. El paciente puede presentar rigidez, bradicinesia, temblor e inestabilidad postural, asociada a trastornos de la marcha [9]. El temblor es atípico, por lo general de alta frecuencia (mayor a 6 Hz) y a diferencia de la enfermedad de Parkinson idiopática (EP), del tipo postural o de acción [10].

Distonía y mioclonías

Al comienzo de la enfermedad, la mayoría de los pacientes desarrollan un cuadro de distonía, acompañado de mioclonías. Comprometen principalmente a los miembros superiores y raramente a los miembros inferiores y párpados (blefaroespasmos) [9,10]. Una posición típica es la del puño cerrado, que usualmente se acompaña de dolor [9].

Trastornos oculomotores

La DCB, se asocia a un compromiso oculomotor, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la PSP. Suele observarse una dificultad o retraso de la mirada conjugada, al inicio de los movimientos sacádicos, en el eje horizontal, tal el caso de la DCB y en el eje vertical (PSP), aunque infrecuente [1].

SÍNTOMAS NO MOTORES

El deterioro cognitivo paulatino, constitu-

ye la manifestación de disfunción cortical más frecuente, debido a un compromiso frontoparietal asimétrico. Incluso ésta, puede ser la única forma de presentación de la enfermedad.

Disfunción ejecutiva y cambios conductuales

El paciente puede presentar cambios conductuales, de la personalidad y del juicio, fallas en la planificación, amnesia y discalculia. Dentro de las alteraciones conductuales, se observan comportamientos compulsivos, bizarros y antisociales, irritabilidad, desinhibición, apatía, depresión y ansiedad. Se ha descrito hipersexualidad, y conductas alimentarias compulsivas (Kluber y Bucy) [9]. Este conjunto de signos y síntomas, asociado a las alteraciones viso-espaciales, comprende uno de los fenotipos posibles de presentación de la DCB, el síndrome fronto-basal (SFB) [9,10].

Afasia

Los pacientes con afasia presentan un discurso forzado, agramatical y no fluente, conservando la comprensión de palabras aisladas, con dificultad en la comprensión de oraciones complejas [9], manifestándose como un síndrome de APP no fluente.

Apraxia

La apraxia se objetiva en los miembros superiores e inferiores y a nivel oro-bucal. En las extremidades superiores, la apraxia suele ser bilateral y distal, dificultando la imitación de gestos con la mano (movimientos intransitivos) y la manipulación de objetos (movimientos transitivos). En cambio, a nivel de los miembros inferiores, se presenta como dificultad para iniciar la marcha (apraxia de la marcha), e incremento del riesgo de caídas [1,10].

Miembro alienado

La alienación de un miembro es un signo clásico del SCB, que refleja una disfunción de la corteza parietal contralateral [2]. Se define como la sensación subjetiva de extrañeza de un miembro que toma voluntad propia. Existen dos posibles variantes para este fenómeno: 1- la variante posterior o sensorial, que se relaciona con una heminegligencia sensorial. El ejemplo típico es la levitación del miembro superior, que puede ser iniciada mediante estímulos táctiles; 2- la variante anterior o motora,

se caracteriza por prender diferentes segmentos corporales, ropa, muebles e incluso personas de su alrededor de forma involuntaria [9]. Muchos de los pacientes no son conscientes de estos movimientos o si lo son, generan sentimientos de disgusto y/o rechazo [9,10].

Hipoestesia cortical

Se caracteriza por adormecimiento de un miembro y parestesias, asociado al miembro alienado. Puede observarse pérdida de la discriminación epicrítica, agrafostesia, asterognosia y fenómeno de extinción de los estímulos [1]. La pérdida de discriminación epicrítica, resulta en la incapacidad de diferenciar dos estímulos puntuales aplicados en vecindad. La agrafostesia se define como la incapacidad de reconocer letras o números escritos sobre la piel. La asterognosia es la pérdida de la capacidad de identificar y reconocer la forma y naturaleza de un objeto mediante la palpación, en ausencia de un estímulo visual.

El fenómeno de extinción de estímulos es el defecto en reconocer un mismo estímulo aplicado en forma simultánea en dos áreas simétricas del cuerpo. Las funciones cognitivas, pueden ser evaluadas pidiendo al paciente que realice una serie de pruebas con los ojos cerrados, a saber: 1-puede utilizarse un objeto punzo-cortante (compás de Weber) y pedirle que indique cuándo siente que lo están tocando en dos sitios distintos, evaluando compromiso de la discriminación; 2- se puede escribir una letra o número en la palma de la mano y/o pulpejo de los dedos y pedirle al paciente que la reconozca, y así evaluar la agrafostesia; 3- para poner en evidencia la asterognosia, se le da al paciente un objeto y se le pide que lo identifique; 4- para objetivar el fenómeno de extinción de estímulos, hay que tocar al paciente en el dorso de ambas manos en forma simultánea y luego en forma separada, repitiendo esta acción en forma reiterada e intercalada, interrogando al paciente, si reconoce cuándo está siendo tocado en una o dos manos.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico clínico del SCB.

Síndrome	Criterios de diagnóstico
SCB probable	Presentación asimétrica de al menos dos de los siguientes criterios: rigidez y/o bradicinesia en un miembro, distonía y/o mioclonías, sumado al menos a dos de los siguientes criterios: apraxia oro-bucal o apraxia de un miembro, déficit sensorial cortical, fenómeno de un miembro alienado.
SCB posible	Presentación simétrica o asimétrica de uno de los siguientes criterios: rigidez y/o bradicinesia de un miembro, distonía y/o mioclonías, sumado a uno de los siguientes criterios: apraxia oro-bucal o apraxia de un miembro, déficit cortical sensorial, fenómeno de un miembro alienado.
SFB	Presentación de dos de los siguientes criterios: disfunción ejecutiva, cambios conductuales o de la personalidad, déficit viso-espacial.
APP nf	Elocución no fluente, con discurso forzado y agramatical, sumado a uno de los siguientes criterios: dificultad en la comprensión de oraciones con preservación de la comprensión de palabras aisladas, apraxia del habla.
PSP	Presentación de tres de los siguientes criterios: rigidez o bradicinesia axial o simétrica de ambos miembros, inestabilidad postural o caídas a repetición, distonía, incontinencia urinaria, cambios conductuales, parálisis supranuclear de la mirada conjugada vertical, o lentificación de los movimientos sacádicos en el eje vertical, habitualmente hacia abajo.

Síntomas pre-motores

Independientemente del cuadro motor, los cambios conductuales, la disfunción ejecutiva y las alteraciones del lenguaje constituyen los síntomas centrales de la DCB y frecuentemente constituyen las manifestaciones al inicio de la enfermedad. De esta forma, estos síntomas no motores pueden preceder a la aparición de los síntomas motores, de presentación tardía [11].

GENÉTICA Y PATOLOGÍA

Estudios neuropatológicos y genéticos demuestran que la proteína microtubular *tau*, juega un rol patogénico en la DCB (Fig.1). Se denominan *taupatías*, aquellas patologías donde la disfunción de esta proteína es el factor determinante de la patogénesis. Existen distintos perfiles bioquímicos de las isoformas de la proteína *tau*, según estén presentes tres o cuatro repeticiones en el dominio de unión a los microtúbulos, 3R o 4R respectivamente. La DCB, se trata de una *taupatía* 4R, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, como la PSP y variantes de la DFT [7]. La disfunción de la proteína *tau* podría estar ligada a mutaciones en el gen MAPT, que codifica a la proteína *tau* asociada a microtúbulos (*microtubule-associated protein tau*), altamente expresada en células del sistema nervioso central. Este gen está localizado en el cromosoma 17q21.3, y es requerido para el ensamblaje y estabilidad

del microtúbulo [7]. A partir de mutaciones en MAPT, se podrían producir modificaciones post-traduccionales de *tau*, predominantemente una hiperfosforilación [6]. Sin embargo, se desconoce el mecanismo celular subyacente a la hiperfosforilación de *tau*. La presencia de una *tau* hiperfosforilada, disminuiría la afinidad de ésta a los microtúbulos, conduciendo a alteraciones funcionales microtubulares, ya sea en una pérdida o ganancia de su función. La proteína *tau* disociada tendría una mayor tendencia a la polimerización, formando inclusiones neurofibrilares en células de la neuroglía y neuronas, siendo los astrocitos los primeros en afectarse [2,7]. (Figura 2). El compromiso de la microglía, juega un rol determinante en la patogénesis de la DCB. Un estudio de biología molecular (2010), describe un mecanismo por el cual una alteración en la señalización de la microglía lleva a la inflamación neuronal y en consecuencia a la hiperfosforilación de *tau* [7]. Además de las mutaciones en el gen MAPT, se observa

Figura 1. Imagen de criomicroscopía electrónica de la proteína tau en la DCB. La estructura está representada de forma espacial, coloreada acorde a los dominios de repetición. La estructura se dividió en dos tipos: tipo 1 con un solo protofilamento y tipo 2 con dos protofilamentos, relacionados por una simetría C2 [18].

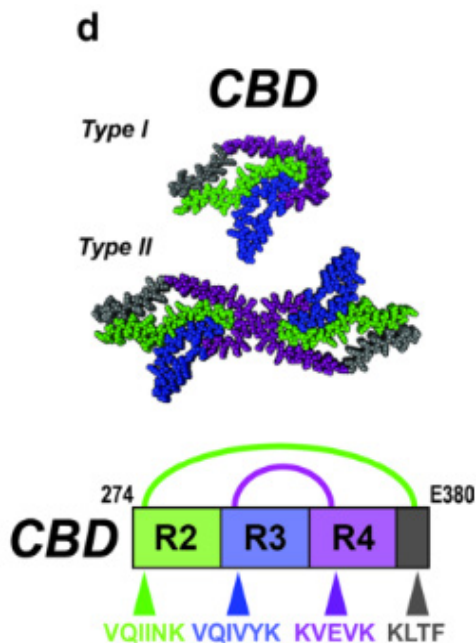
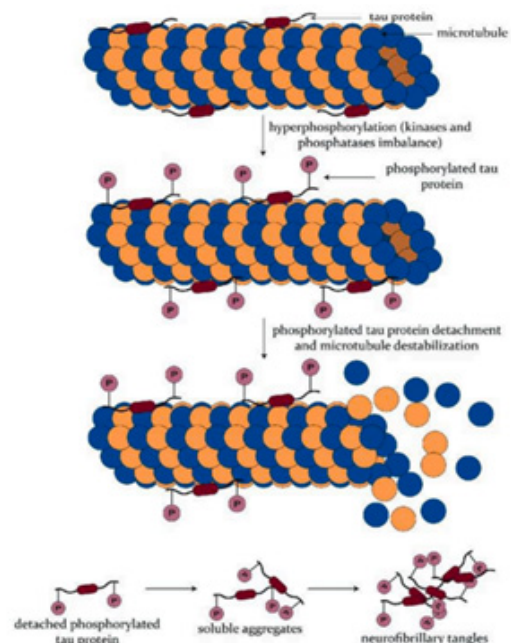


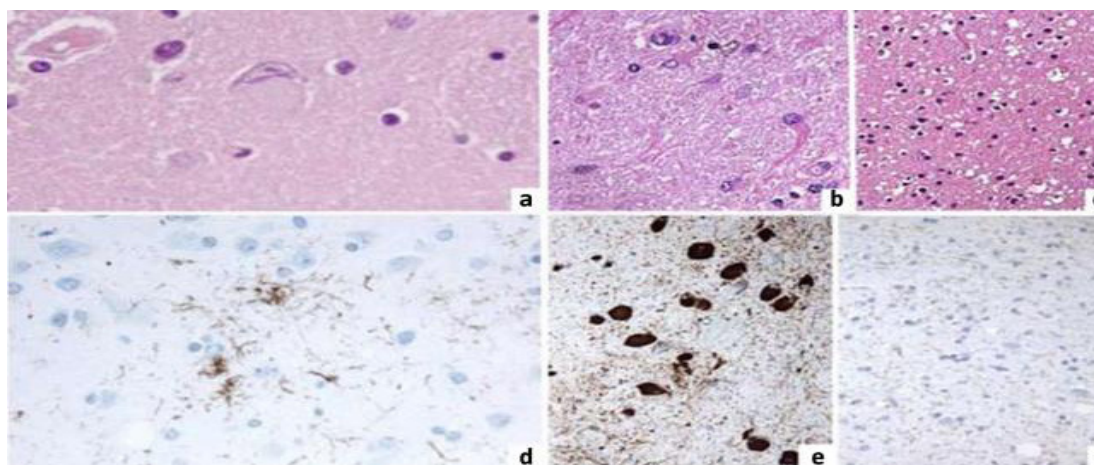
Figura 2. Formación de las inclusiones neurofibrilares. Normalmente la proteína *tau* actúa como una proteína asociada al microtúbulo. En condiciones patológicas, la proteína tau se hiperfosforila, desestabilizando el microtúbulo a partir de la disociación de éste. La proteína *tau* fosforilada se une entre sí, para formar las inclusiones neurofibrilares [15].



un aumento en la frecuencia de expresión del haplotipo H1 del gen MAPT en pacientes con DCB [6,7]. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica a la proteína GRN (PGRN o progranulina), mutaciones en la quinasa LRRK2 y mutaciones en la proteína básica oligodendrocítica asociada a mielina (PBOM). Muchas de estas mutaciones también están presentes en la PSP [2,8]. El proceso neurodegenerativo, tendría lugar, como consecuencia de inclusiones de la proteína *tau*. Macroscópicamente, se constata atrofia asimétrica de la corteza fronto-parietal y

de los núcleos de la base. Histológicamente, se observan 1-placas de astrocitos, 2- espongiosis, 3- neuronas abalonadas y acromáticas y 4-oligodendrocitos en ovillos. Las inclusiones afectan a la corteza cerebral, núcleos de la base, diencéfalo y tronco cerebral (Fig. 3). Su distribución espacial en el SNC determina la presentación clínica en el paciente [3,7]. Estos hallazgos hacen al diagnóstico de DCB y en ocasiones, se pueden solapar con aquellos observados en la PSP, dificultando el diagnóstico diferencial entre DCB y PSP [2,7].

Fig. 3. DCB. a) Neuronas ‘abalonadas’ con núcleo excéntrico y dispersión de la sustancia de Nissl (H/E, 63×); b) Pérdida neuronal y gliosis astrocitaria notables en el mesencéfalo (H/E, 40×); c) Pérdida neuronal y espongiosis focal en la corteza frontal (H/E, 20×); d) Placa astrocítica, característica de degeneración corticobasal, que representa acúmulos de *tau* en los segmentos distales de los astrocitos (AT8, 40×); e) Depósitos intraneuronales de *tau* fosforilada (AT8, 40×); f) Depósitos de *tau* fosforilada que forman ‘hebras neuropílicas’ (AT8, 40×).[32].



ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Resonancia magnética cerebral.

Se observa una retracción de la corteza cerebral asociada a una acentuación (ensanchamiento y profundización) de los surcos corticales a

nivel de la convexidad fronto-parietal, asimétrica y contralateral al hemisferio afectado. Este hallazgo, compatible con atrofia, puede extenderse a las regiones del hipocampo, el giro temporal superior y en el núcleo estriado [16].

Fig. 4. Imagen de RMN, secuencia axial T1, de un paciente con diagnóstico de DCB, confirmado por anatomía patológica. La serie de cortes axiales en T1 muestra una retracción cortical fronto-parietal, bilateral, asimétrica, a predominio del hemisferio cerebral derecho [16].

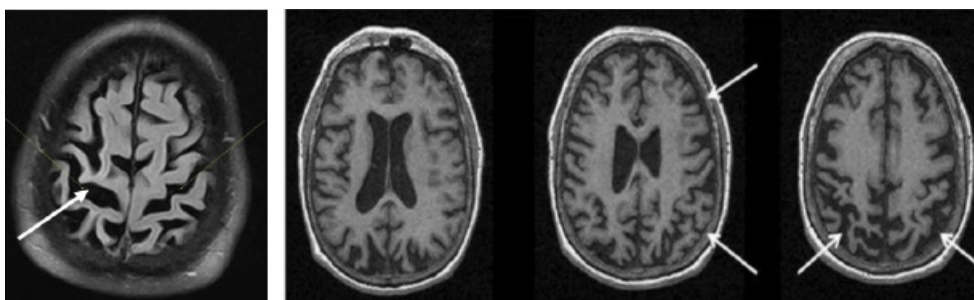


Tabla 2. DCB. Criterios de diagnóstico anatomopatológicos [21].

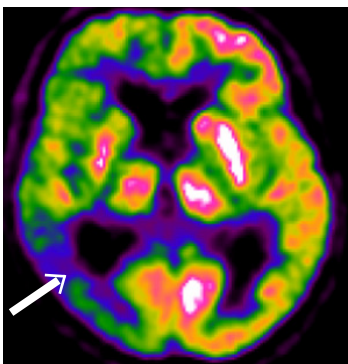
Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesiones neuronales y de la glía, con patología <i>tau</i>. Lesiones filiformes y placas astrocitarias en la sustancia gris y blanca asociado a inmunorreactividad <i>tau</i> prominente en procesos celulares. 2. Lesiones inmunorreactivas <i>tau</i> en núcleos caudado y putamen. 3. Marcada pérdida (despoblación) neuronal en la SN. 4. Despoblación neuronal y astrogliosis cortical (típicamente más acentuada en circunvoluciones frontal superior, parietal superior y pre y post rolándica).
Criterios de apoyo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retracción (atrofia) de la corteza cerebral parasagital y perirrolándica asociada a retracción frontal posterior, espongirosis cortical, adelgazamiento del cuerpo caloso, retracción de la cabeza del caudado, disminución del volumen talámico y palidez de la SN. 2. Neuronas acromáticas o abalonadas. 3. Lesiones neurofibrilares en núcleos monoaminérgicos del tronco cerebral (locus coeruleus y SN). Antiguamente denominados cuerpos cortico-basales. 4. Cuerpos de inclusión argirófilos <i>tau</i> positivos a nivel de los oligodendrocitos, denominados en ovillos. 5. Indemnidad de las circunvoluciones hipo y parahipocámpicas.
Criterios de exclusión	<ol style="list-style-type: none"> 1. Placas seniles y ovillos neurofibrilares tipo Alzheimer. 2. Cuerpos de Pick con márgenes claramente definidos. 3. Cuerpos de Lewy intracelulares (patología alfa-sinucleína). 4. Inmunorreactividad a la ubiquitina. 5. Lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas focales.

Tomografía por emisión de positrones

Se utiliza PET-TC tras la administración intravenosa de flúor desoxiglucosa (FDG). En la DCB, se observa un hipo metabolismo bilateral, asimétrico, de la corteza fronto-parietal, tálamo y región de los núcleos de la base, contra-lateral al hemisfero clínicamente más afectado.

El hipo metabolismo en la corteza parietal permite diferenciar la DCB de la PSP [16].

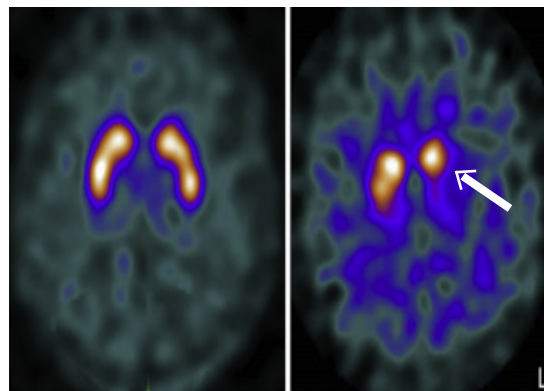
Fig. 5. Paciente de 76 con un SCB asociado a un deterioro cognitivo leve. El estudio PET-TC con FDG muestra un hipo metabolismo severo en todo el hemisferio derecho, que incluye la región de los núcleos de la base y el tálamo, siendo más pronunciado en la corteza tétoro parietal (flecha blanca) [17].



DAT SPECT

La captación del transportador presináptico de dopamina (DAT) resulta habitualmente anormal en los pacientes con SCB. Sin embargo, el compromiso de la sustancia nigra (SN), suele aparecer en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que un hallazgo normal en este tipo de estudio no excluye el diagnóstico de la enfermedad [6].

Fig. 6. Estudio DAT SPECT de un paciente sano control (izquierda) y un paciente con SCB (derecha). El paciente con SCB presenta una captación disminuida de DAT de forma bilateral y asimétrica a nivel del putamen, siendo menor a nivel del hemisferio cerebral izquierdo (flecha blanca) [6].



DIAGNÓSTICO

La existencia de diversos fenotipos clínicos de la DCB y la ausencia de manifestaciones patognomónicas, dificulta arribar a un diagnóstico de certeza únicamente por el cuadro clínico. Éste se logra exclusivamente por medio de la anatomía patológica. Sin embargo, determinadas características clínicas deben hacer sospechar una DCB probable o posible (Tabla 3). La presencia de alguno de los fenotipos de presen-

tación, el comienzo insidioso y la progresión gradual, la edad de aparición mayor a 50 años y la duración de los síntomas al menos por espacio de un año son algunos de los criterios de diagnóstico. Se deben descartar otras patologías neurodegenerativas por medio del examen clínico y los estudios de neuroimágenes. Estas últimas no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos, debido a que no existen imágenes específicas de la DCB [9,12].

Tabla 3. Criterios de diagnóstico clínico de la DCB [22].

	CBD esporádica probable	CBD posible
Presentación	Comienzo insidioso y curso lentamente progresivo	
Duración mínima de síntomas	1 año	
Edad de inicio	50 años	No hay mínimo
Historia familiar (2 parientes)	Criterio de exclusión	Permitido
Fenotipos permitidos	SCB probable, SFB, APP nf + 1 síntoma de SCB	SCB posible, SFB, APP nf, PSP + 1 síntoma de SCB distinto de rigidez y bradicinesia
Mutación genética de tau	Criterio de exclusión	Permitido

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico presuntivo de la DCB es clínico. Debe diferenciarse de otras patologías de presentación similar, siendo las más características la EP y otros parkinsonismos atípicos. Dentro de las etiologías asociadas a este síndrome, se incluyen enfermedades neurodegenerativas, infecciones y/o lesiones focales adquiridas [9] (Tabla 4).

Parálisis Supranuclear Progresiva

La PSP, al igual que la DCB, constituye una taupatía que puede manifestarse mediante diversos síndromes, muchos de los cuales también constituyen una forma de presentación de la DCB. La forma de presentación más frecuente de la PSP es el síndrome de Richardson-Steele-Olszewski (40%). Existen algunas particularidades de PSP que podrían ayudar al diagnóstico diferencial. Dentro de éstas, se incluyen la parálisis de la mirada conjugada en el eje vertical

habitualmente hacia abajo, parkinsonismo acinetorígido, simétrico (aunque en algunos casos puede ser asimétrico) de inicio más temprano y respuesta variable a la L-dopa [2,13].

Enfermedad de Parkinson

Otro desafío diagnóstico lo constituye la EP, integrada dentro del grupo de las alfa sinucleinopatías. Ésta se caracteriza por trastornos motores y no motores, siendo los primeros los síntomas cardinales de la enfermedad. Tienen en común con la CDB la presentación asimétrica de rigidez, bradicinesia, trastornos posturales y temblor. En este último, radica una de las principales diferencias. En la EP se observa un temblor de reposo, de baja frecuencia, de 4-6 Hz, en forma de “cuenta monedas”, abducción y aducción de los dedos de la mano en el eje del dedo mayor, pronosupinación de manos o la combinación entre ellos. Éste se puede objetivar con el paciente sentado, relajado, con sus manos apoyadas sobre ambos muslos. Ade-

más, dicho temblor puede aparecer al cabo de algunos segundos a manera de un temblor postural al extender ambos miembros superiores (temblor re-emergente). Por otro lado, también comparten algunos síntomas no motores, tales como depresión, apatía, trastornos cognitivos, disfunción ejecutiva. En la EP se pueden evidenciar alucinaciones, delirios, trastornos autonómicos, trastornos del sueño y anomalías sensoriales como anosmia. Por último, una clave diagnóstica para descartar la EP y orientar el diagnóstico hacia la DCB, lo constituye la falta de respuesta terapéutica a un ciclo de L-dopa [14].

Tabla 4. Etiologías del Síndrome corticobasal (SCB)

Enfermedades neurodegenerativas	<ul style="list-style-type: none"> • Degeneración corticobasal • Parálisis supranuclear progresiva • Enfermedad de Parkinson • Enfermedad de Alzheimer • Demencia frontotemporal • Demencia por cuerpos de inclusión en la enfermedad de las neuronas motoras • Enfermedad de cuerpos de inclusión de neurofilamentos
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt (CJD) • Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Lesiones focales adquiridas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular isquémica • Enfermedad de Karl Theodor Fahr • Masa ocupante
Misceláneas	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome antifosfolípido primario • Ataxia espinocerebelosa tipo 8

ESCALAS DE EVALUACIÓN

Lang A, Stebbins G, Boxer A y col (2020), desarrollan una escala de evaluación funcional de pacientes con DCB, denominada “Cortical Basal ganglia Functional Scale” (CBFS). Se trata de una escala novedosa, que evalúa las experiencias de la vida diaria (“EVD”) y el grado de deterioro conductual, del lenguaje y cognitivo en pacientes con taupatías (4RT). La escala CBFS consta de 14 preguntas sobre EVD motoras y 17 preguntas sobre EVD no motoras, cada una de las cuales se califica de acuerdo a la escala Likert de 5 puntos de 0 a 4, donde 0 = normal, 1= compromiso insidioso 2= compromiso leve, 3= compromiso moderado y 4 = compromiso severo. Las preguntas son para el paciente, pero pueden ser respondidas por el paciente o por su cuidador. Si hay desacuerdo entre ambos, se debe utilizar la respuesta del cuidador. Cada pregunta debe ser analizada cuidadosamente y tiene en cuenta el cuadro clínico en las dos últimas semanas. No se debe dejar preguntas sin responder. Dicha escala fue actualizada (mayo/2021). El tiempo estimado en responder las preguntas es de 25 minutos. No se dispone en la actualidad de una traducción validada en castellano [23].

TRATAMIENTO

Actualmente, no existen tratamientos que puedan modificar el curso biológico de la DCB. Por lo tanto, el objetivo de la terapéutica es el tratamiento sintomático, mejorando así la calidad de vida del paciente. Se basa en dos pilares, el tratamiento farmacológico y la rehabilitación. Se debe abordar de manera multidisciplinaria, con la participación de distintos especialistas que incluyan neurólogos, psiquiatras, fisiatras, terapeutas ocupacionales, fonaudiólogos y cuidados paliativos [1, 13, 19].

Tratamiento de los Síntomas Motores Parkinsonismo

En general, los pacientes con DCB no responden a la terapia con formulaciones estándar de L-dopa, pero hasta en un 33% de los pacientes puede observarse una leve mejoría de los síntomas acineto-rígidos. Rara vez se observan

complicaciones motoras (disquinesias) [30]. Debido a ello, en fase precoz o en aquellos casos donde el diagnóstico presuntivo no resulta claro aún, se puede ensayar esta terapia. Ante la falta de mejoría, se aumenta paulatinamente la dosis de L dopa a 1000 mg/día y se mantiene al menos por 2 meses, para considerar al paciente como no respondedor (Recomendación grado B) [29]. Por otro lado, los agonistas dopaminérgicos deben ser evitados por la falta de eficacia y por la alta tasa de efectos adversos. Para el tratamiento del temblor postural y de acción, el propranolol demostró tener buenos resultados en un 20% de los pacientes (Recomendación grado B) [1, 6,13, 19].

Mioclonías

Los fármacos recomendados para el tratamiento de las mioclonías son el levetiracetam y/o clonazepam. Este último, en una dosis de 2-6 mg/día, demostró una leve mejoría de las mioclonías hasta en un 25% de los casos (Recomendación grado B) [1, 6,13, 19].

Distonía

Si bien existen diversos fármacos que pueden mejorar las distonías, sus múltiples efectos adversos limitan su uso, ya que sobrepasan los beneficios. Se trata de fármacos anticolinérgicos, benzodiacepinas, amantadina y fármacos depletores presinápticos de dopamina (tetrabenazina). La aplicación local de toxina botulínica puede producir una buena mejoría de la distonía focal en un 70% de los casos, por lo que su uso está recomendado (Recomendación grado B) [1,6,13,19, 28]

Tratamiento de Síntomas No Motores

Disfunción ejecutiva y cambios conductuales

Existen diversas estrategias para el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos, farmacológicas como no farmacológicas. Es importante remarcar a los familiares o cuidadores la presencia de síntomas depresivos o cambios conductuales, enseñar cómo detectarlos y explicar que constituyen parte de la enfermedad. El tratamiento inicial es la psicoterapia, que puede asociarse a distintos fármacos. Si bien no existen ensayos clínicos randomizados, controlados respecto al uso de antidepresivos en

la DCB, puede iniciarse una prueba terapéutica con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en aquellos pacientes con depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos. Algunos pacientes pueden presentar irritabilidad, psicosis o desarrollar conductas agresivas, cuyo manejo suele ser muy dificultoso, pudiendo prescribirse antipsicóticos atípicos como la clozapina y/o quetiapina, con un monitoreo adecuado de los niveles séricos, ante la posibilidad de empeorar el deterioro cognitivo o el parkinsonismo [6, 19]. Deben monitorearse los posibles efectos adversos hematológicos de la clozapina (leucopenia, anemia, trombocitopenia) con estudios hematológicos seriados, mensualmente, durante el primer año de tratamiento. En pacientes con apatía, se puede considerar el uso de modafinilo o metilfenidato, aunque no existe evidencia que lo respalde [20]. En aquellos pacientes que desarrollan deterioro cognitivo, se debe ayudar a la familia o cuidador mediante terapia ocupacional y un cambio en el estilo de vida. Esto incluye ejercicio aeróbico, dieta adecuada, buena rutina de sueño y mantenimiento de las relaciones sociales [20]. Se ha descrito el uso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, galantamina o rivastigmina) y memantina de forma *off label*, debiendo tener en cuenta, los posibles efectos adversos de la medicación, en especial con el donepecilo (desinhibición y conductas compulsivas) [6].

Afasia y Apraxia

El tratamiento de esta sintomatología se basa principalmente en la terapia de rehabilitación. Por un lado, se pueden incluir ejercicios de fonología para aumentar el ritmo del discurso y el contenido. Además, practicar otras modalidades del lenguaje, como las señas, puede ayudar a facilitar la comunicación. Por otro lado, la terapia ocupacional puede contribuir en la apraxia de miembros, ya sea en reconocer y cambiar los objetos inseguros del hogar y en simplificar las tareas cotidianas [20]. Hanna-Pladdy (2003) reportan una mejoría de la apraxia ideomotora después de un accidente cerebrovascular, así como la apraxia asociada a la DCB luego de la terapia de rehabilitación.

Estrategias de Tratamiento

Al inicio de la enfermedad, se debe comenzar con los cuidados de soporte físico, psicológico y social. Esto incluye fisioterapia, terapia ocupacional y programas de prevención de caídas para mantener la movilidad y preservar la independencia funcional. La intervención temprana por fisioterapia mejora la marcha y el equilibrio. Existen estudios que correlacionan el ejercicio aeróbico con una mejoría en el equilibrio, una menor frecuencia de caídas y un aumento del rendimiento físico. A su vez, la terapia fonoaudiológica debe sugerirse para promover una mejor comunicación y prevenir bronco-aspiraciones. El apoyo nutricional es fundamental para asegurar una adecuada alimentación [6, 20]. A medida que la enfermedad progresa, la discapacidad del paciente y su dependencia al cuidador aumentan, por lo tanto, otro aspecto a evaluar en los controles médicos es el agotamiento del cuidador y su salud mental [6].

Cirugía de estimulación cerebral profunda

Se han ensayado procedimientos de cirugía de estimulación cerebral profunda en pacientes con DCB o SCB, utilizando como target al STN (núcleo subtalámico) o GPi (globo pálido interno), no demostrando beneficios [31].

TERAPIAS EMERGENTES

Actualmente, el litio, un inhibidor de GSK-3b, y davunetide, un péptido neuroprotector que estimula el ensamblaje de microtúbulos y reduce la fosforilación de la proteína *tau*, han sido evaluados como posibles terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con DCB. Recientemente, se llevó a cabo un estudio piloto en pacientes con SCB y PSP que recibieron litio, un inhibidor de la quinasa glucógeno sintetasa 3-beta (GSK-3b) que podría reducir la actividad de la quinasa que conlleva la hiperfosforilación de la proteína *tau*. Sin embargo, este estudio se detuvo tempranamente debido a que 13 de los 14 pacientes inscritos no pudieron tolerar el litio. Otro inhibidor de GSK-3B llamado NP031112 (tideglusib) ha sido estudiado en pacientes con PSP, pero aún no se han reportado los resultados. Pacientes

con una sospecha de patología *tau* que presentan diferentes fenotipos, incluyendo al SCB, PSP, APP nf y demencia fronto-temporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, recientemente participaron en un estudio con davunetide intranasal, un octapéptido que interactúa con los microtúbulos y puede reducir la patología de *tau*. Sin embargo, en el grupo más grande de pacientes con PSP, el estudio no logró frenar la progresión de la enfermedad en comparación con un grupo que recibió un placebo, por lo que se han suspendido los estudios adicionales con davunetide. Es probable que la mayoría de los ensayos terapéuticos para la DCB, continúen centrándose en *tauopatías* en general, dadas las dificultades para predecir la patología subyacente utilizando solo criterios clínicos y la esperanza de modificar el mecanismo patológico presumido basado en la proteína *tau* de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La DCB constituye una enfermedad neurodegenerativa no pasible de tratamiento definitivo. No existen en la actualidad terapias que modifiquen el curso biológico de la enfermedad. En dos estudios de sobrevida en pacientes con DCB la duración media estimada fue de 6,6 años (rango estimado entre 2 a 12 años) [24-25]. Aquellos pacientes con una sobrevida menor a un año sugieren un SCB debido a una CJD (26-27). Los pacientes con DCB, acentúan la sintomatología en forma lentamente progresiva. En el transcurso de la evolución clínica, estos pacientes pueden desarrollar fenotipos del SCB (DCB, DFT, APP nf). En un estudio de seguimiento prospectivo de pacientes con DCB, se describen factores predictivos de corta sobrevida, a saber: 1-bradicinesia bilateral, 2-síndrome de deterioro cortical frontal, 3-la existencia de al menos dos de los siguientes hallazgos extrapiramidales (temblor, rigidez, bradicinesia). Todos los pacientes estudiados con DCB fallecieron de complicaciones respiratorias (30).

CONCLUSIONES

Nuestro conocimiento de la DCB, se incrementa en los últimos años, con los avances en

el campo de la genética y en los estudios de diagnóstico por imágenes. Se deben reconocer los diferentes cuadros que integran el SCB y su diagnóstico diferencial con la DCB. Pueden establecerse diversas líneas de investigación respecto a validación de criterios de diagnóstico clínico, identificación de marcadores biológicos de la enfermedad y desarrollar diversas estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la DCB dentro del grupo de las enfermedades degenerativas caracterizadas por la acumulación anormal de la proteína *tau*. El desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento permitirán en el futuro modificar la conducta biológica de la enfermedad, enlenteciendo o bien deteniendo su curso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahapatra Robert K, Mark J Edwards, Jonathan M Schott, Kailash P Bhatia. Corticobasal degeneration, *The Lancet Neurology*, Volume 3, Issue 12, 2004, Pages 736-743, ISSN 1474-4422, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00936-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00936-6).
2. Pantelyat Alexander MD. FAAN. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. *American Academy of Neurology*. 2022.
3. Olanow Warren, Schapira Anthony, Obeso Jose. Parkinson's Disease and other movement disorders. Chapter 36. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine 2017*: Pag 408-434.
4. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol*. 1968 Jan;18(1):20-33. doi: 10.1001/archneur.1968.00470310034003. PMID: 5634369.
5. Gibb WRG, Luthert PJ, & Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989, 112(5), 1171-1192. doi:10.1093/brain/112.5.1171
6. Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, & Lang, AE. Corticobasal degeneration. *International Review of Neurobiology*. 2019, doi:10.1016/bs.irn.2019.10.014
7. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol*. 2011 May;7(5):263-72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.43. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21487420.
8. Stamelou M, Quinn NP, & Bhatia KP. "Atypical parkinsonism": New genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-A diagnostic guide. *Movement Disorders*, 2013; 28(9), 1184-1199. 2013. doi:10.1002/mds.25509
9. Armstrong MJ, Lang Anthony. Corticobasal Degeneration and Corticobasal Syndrome. *Wolters and Baumann, "Parkinson Disease and Other Movement Disorders"*. Chapter 21. 2014; Pag 411-421
10. Vasilios C. Constantinides, George P. Paraskevas, Panagiotis G. Paraskevas, Leonidas Stefanis, Elisabeth Kapaki. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review, *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 1, 2019.
11. Suzee E. Lee MD, Gil D. Rabinovici MD, Mary Catherine Mayo MD, Stephen M. Wilson PhD, William W. Seeley MD, Stephen J. DeArmond MD, et al. Clinico pathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011 August; 70(2): 327-340. doi:10.1002/ana.22424.
12. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):496-503. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1. PMID: 23359374; PMCID: PMC3590050.
13. Johannes Levin, Alexander Kurz, Thomas Arzberger, Armin Giese, Günter U. Höglinger. "The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism", Review article, *Deutsches Ärzteblatt International* (2016).
14. Sacristán H.E, Serra Fulles J.A, Enfermedad de Parkinson. Consideraciones clínicas". *Revista de Medi-*

- cina Interna de Buenos Aires, vol. 18.nro 4. Oct, nov, dic, 2022.pag 149-160.
15. Anastassia M. Mena, Antonio P. Strafella. Imaging pathological tau in atypical parkinsonisms: A review, *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. Volume 7, 2022, 100155, ISSN 2590-1125, <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100155>
 16. Saeed U, Lang AE and Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front. Neurol*. 2020. 11:572976. doi:10.3389/fneur.2020.572976
 17. Walker Z, Gandolfo F, Orini S, Garibotto V, Agosta F, Nobili F. Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018; 45(9), 1534–1545. doi:10.1007/s00259-018-4031-2
 18. Vaquer-Alice J, Diamond MI, & Joachimiak LA. Tau strains shape disease. *Acta Neuropathologica* 2021; 142(1), 57–71. doi:10.1007/s00401-021-02301-7
 19. Wilson D, Le Heron C, Anderson T. Corticobasal syndrome: a practical guide. *Practical Neurology* 2021; 21: 276–285.
 20. Bluett B, Pantelyat AY, Litvan I, Ali F, Apetauerova D, Bega D, Bloom L, et. al. Best Practices in the Clinical Management of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Consensus Statement of the Cure PSP Centers of Care. *Front. Neurol*. 12:694872. 2021. doi:10.3389/fneur.2021.694872
 21. Dickson D, Bergeron C, Chin S, Duyckaerts C, Hooroupan D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases neuropathological criteria for corticobasal degeneration. *J of Neuropatholog Exp Neurol*. 2002;61: 93-946.
 22. Armstrong M.J, MD, Litvan I, MD, Lang A, MD, Bak T, MD, Bhatia K, MD, Borroni B, MD, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80:496-503..
 23. Lang A, Stebbins G, Wang P, Jabbari E, Lamb R, Morris H, et al. The Cortical Basal ganglia Functional Scale (CBFS): Development and preliminary validation. *Parkinsonism & Related Disorders* Volume 79, October 2020, Pages 121-126.
 24. Murray R, Neumann M, Forman M, Farmer J, Massimo L, Rice A, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy proven corticobasal degeneration. *Neurology*. 2007; 68:1274-1283.
 25. Wenning G, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone C, McKee A, et. al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 184-189.
 26. Josephs K, Ahlskog J, Parisi J, Boeve B, Crum B, Giannini C, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol*.2009. 66:201-207.
 27. Lee W, Simpson M, Ling H, Mc Lean C, Collins et al. Characterizing the uncommon corticobasal syndrome presentation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19: 81-85.
 28. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Movement Disorders*, 2001;16:252–257.7
 29. Kompoliti K, Goetz C, Boeve B, Maraganore D, Ahlskog J, Marsden C, et al. Clinical presentation and pharmacologic therapy in corticobasal degeneration. *Archives of Neurology*. 1998; 55:957–961
 30. Frucht S, Fahn S, Chin S, et al. L-dopa induced dyskinesias in autopsy-proven cortical basal ganglionic degeneration. *Mov Disord*, 2000; 15:340-343.
 31. Nicolaus R Mc Farland. Continuum. Movement Disorders. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. 2016: 1128-1142.
 32. Vicente-Alba P, Moreno-Carretero MJ, San Millán-Tejado B, Outomuro-Pérez JM. Variante conductual de la demencia frontotemporal como forma de presentación de la degeneración corticobasal. *REV NEUROL* 2018;67:436-440.

DESENLACES CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO CON DEXLANSOPRAZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO QUE NO RESPONDEN INICIALMENTE A DOSIS ESTÁNDAR DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES CONVENCIONALES: EVIDENCIA DE VIDA REAL

CLINICAL OUTCOMES OF DEXLANSOPRAZOLE TREATMENT IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WHO INITIALLY FAILED TO RESPOND TO STANDARD DOSES OF CONVENTIONAL PROTON PUMP INHIBITORS: REAL LIFE EVIDENCE

VALLE FABIÁN ENRIQUE¹, SÁNCHEZ-VANEGAS GUILLERMO², CALAMBA FREDY HERNÁN³, PARRA VIVIANA⁴, MEISEL EMIRO ALFONSO⁵, JULIAO FABIÁN⁶, PINZÓN CARLOS EDUARDO⁷, CASTRO CARLOS ALBERTO⁸

RESUMEN

Introducción: En los países con altos ingresos, la prevalencia de ERGE se encuentra alrededor del 15 y 25%. Nuevos tratamientos farmacológicos, como el dexlansoprazol, pueden ser una línea de tratamiento que presenta mejores resultados en efectividad clínica, mejoría de síntomas y calidad de vida en pacientes con pobre respuesta a otros tratamientos.

Objetivo: Describir el comportamiento clínico de la ERGE en adultos mayores de 18 años tratados con dexlansoprazol (60 mg/día) durante 8 semanas y que inicialmente fueron tratados con inhibidores de bomba de protones (IBP) convencionales a dosis estándar.

Métodos: Estudio observacional descriptivo de cohorte concurrente de evidencia de mundo real. Se seleccionaron a conveniencia

SUMMARY

Introduction: In high-income countries, the prevalence of GERD is around 15 to 25%. New pharmacological treatments, such as dexlansoprazole, may be a line of treatment that presents better results in clinical effectiveness, symptom improvement, and quality of life in patients with a poor response to other treatments.

Objective: To describe the clinical behavior of GERD in adults older than 18 years treated with dexlansoprazole (60mg/day) for 8 weeks and who were initially treated with conventional proton pump inhibitors (PPIs) at standard doses.

Methods: Observational descriptive concurrent cohort study of real world evidence. Eighty subjects diagnosed with GERD and

- Gastroenterólogo. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS, Hospital de San José, Gastromedical, Keralty, Asociación Colombiana de Gastroenterología, Asociación Colombiana de Endoscopia digestiva. Bogotá, Colombia
- Epidemiólogo. Hospital Universitario Mayor – Méderi, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
- Gastroenterólogo. Endovideo 2000. Popayán, Colombia
- Gastroenteróloga. Gastroadvanced IPS, Clínica Palermo, Clínica Partenón, Diagnósticos IPS. Bogotá, Colombia.
- Gastroenterólogo. Asociación Colombiana de Gastroenterología endoscopia digestiva y Hepatología. Bogotá, Colombia.
- Gastroenterólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
- Hospital Universitario Mayor – Méderi. Bogotá, Colombia.
- Epidemiólogo. SIIES Consultores SAS, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS. Bogotá, Colombia.

e-mail: siiesconsultoressas@gmail.com

Fecha de recepción: 23 de Octubre de 2023
Fecha de aceptación: 11 de Diciembre de 2023

80 sujetos con diagnóstico de ERGE y con indicación de dexlansoprazol. Se siguieron por semanas posteriores al tratamiento, se evaluó frecuencia y severidad de los síntomas, calidad de vida, adherencia al tratamiento y ocurrencia de eventos adversos.

Resultados: El promedio de edad fue de 51,4 años (DS +/-16,3), género masculino 27,5%. 76 sujetos tuvieron seguimiento después de 8 semanas. Las puntuaciones del Gastroesophageal reflux disease - GERDQ a las 8 semanas fueron superiores en actividad diaria, dieta, efecto del tratamiento y bienestar psicológico a la puntuación inicial (> 70%).

Conclusiones: Este estudio sugiere que el efecto de alivio de síntomas de la ERGE, en pacientes tratados previamente con IBP y con persistencia de síntomas, después de 8 semanas iniciales de tratamiento con dexlansoprazol es clínicamente significativo. El dexlansoprazol es una alternativa terapéutica de escalonamiento en el manejo de ERGE.

Palabras clave: dexlansoprazol, efectividad, enfermedad por reflujo gastroesofágico, calidad de vida

Introducción

La enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) genera gran morbilidad con una prevalencia del 10 al 20 % en el mundo occidental y una incidencia anual del 0,38 al 0,45% (1). En los países con altos ingresos, la prevalencia de ERGE se encuentra alrededor del 15 y 25%, mientras que en aquellos de bajos y medianos ingresos es menor al 10% (1, 2). La prevalencia global estandarizada por edad para el 2017 se reportó en aproximadamente 8.819 casos por 100.000 personas. Para todas las edades existió un aumento de la prevalencia en un 18,1% durante un período de 27 años (3, 4). Sin embargo, en este mismo lapso la discapacidad por ERGE aumentó en un 67,1%, lo cual indica un crecimiento exponencial de la carga de la enfermedad. Hay tres fenotipos de ERGE, siendo el más prevalente la enfermedad por reflujo

with an indication for dexlansoprazole were selected at convenience. It was followed for weeks after treatment, the frequency and severity of symptoms, quality of life, adherence to treatment and the occurrence of adverse events were evaluated.

Results: *The average age was 51.4 years (SD +/-16.3), male gender 27.5%. 76 subjects were followed up after 8 weeks. Estimates of Gastroesophageal reflux disease - GERDQ at 8 weeks were higher in daily activity, diet, treatment effect, and psychological well-being than baseline (>70%).*

Conclusions: *This study suggests that there is a relieving effect of GERD symptoms in PPI-experienced patients with persistence of symptoms after the initial 8 weeks of treatment with dexlansoprazole is clinically significant. Dexlansoprazole is a therapeutic stepping alternative in the management of GERD.*

Keywords: *dexlansoprazole, effectiveness, gastroesophageal reflux disease, quality of life*

no erosiva (60-70%), seguida de la esofagitis erosiva (30%) y el esófago de Barrett (6-12%) (4,5). Asimismo, la prevalencia de síntomas de reflujo en Colombia para el año 2017 fue de 11,98% (IC 95%: 11,05-12,97) similar a la reportada en otros países de América Latina (6).

Los Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) son la piedra angular en el tratamiento de la ERGE; estas moléculas han demostrado significancia clínica y estadística relevante frente a otros grupos terapéuticos en los desenlaces de intensidad de síntomas diurnos y nocturnos, curación de esofagitis, trastornos de sueño relacionados con ERGE, mejora de la calidad de vida relacionada con la salud y productividad laboral (7, 8). Sin embargo, la persistencia de los síntomas asociados a ERGE en tratamiento con IBP una vez al día es frecuente, 44% pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y 60% de pacientes con ERGE, los es-

tudios que analizan este comportamiento han encontrado que la falta de adherencia al tratamiento es la causa relevante para persistir con los síntomas, el uso incorrecto de los IBP (54% de los pacientes), la toma 30 a 60 minutos antes de la comida principal de los IBP sin recubierta entérica (9, 10). Asimismo, se debe considerar el reflujo ácido residual donde las estrategias terapéuticas de cambio de IBP a las 8 semanas, administrar dos veces al día el IBP o agregar un antiH2 se deben contemplar para mejorar la respuesta sintomática (10). El dexlansoprazol presenta una formulación de liberación dual retardada (LDR) y con características farmacológicas que lo convierten en un candidato para escalonamiento en este tipo de pacientes después de la falta de respuesta a una dosis estándar de otro IBP mejorando la efectividad y el porcentaje de cumplimiento (11).

El dexlansoprazol, por sus características farmacológicas y su fórmula de liberación asegura una concentración plasmática prolongada que le otorga una ventaja en efectividad sobre el control de los síntomas (4, 10). Ensayos clínicos desarrollados en otros países han comparado diferentes dosis de dexlansoprazol con placebo y con otros IBP, reportando su efectividad en cuanto a la mejoría de los síntomas y considerándose un tratamiento farmacológico seguro (3, 12, 13, 14, 15-18); asimismo, mejora la adherencia al tratamiento debido a que no tiene un horario establecido para su toma y no requiere administrarse 30 o 60 minutos previos a la ingesta de alimentos. Sin embargo, no se encontraron estudios sobre la experiencia de uso en Colombia, por lo tanto, se plantea el desarrollo del presente estudio, que busca describir e identificar el comportamiento clínico de la ERGE y la calidad de vida de una cohorte de pacientes, que bajo un escenario de la vida real son tratados con dexlansoprazol durante ocho semanas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo tipo cohorte descriptiva. Cumpliendo con los parámetros en los cuales se evidencia el contenido de este manuscrito, los autores tuvieron en cuenta la lista de chequeo Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

(STROBE) para estudios observacionales tipo cohorte descriptivo.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de ERGE con persistencia de síntomas (pirosis y regurgitación) después de 8 -12 semanas de tratamiento con otros IBP a dosis estándar. A estos pacientes, por indicación clínica, se les realizó terapia de escalonamiento con dexlansoprazol 60 mg/día. Se definió persistencia de síntomas como paciente con más de dos días de reflujo a la semana. Se realizó seguimiento de cada paciente en dos momentos, momento inicial y a las 8 semanas de iniciado el tratamiento.

Se seleccionaron a conveniencia pacientes con edad igual o mayor de 18 años, manejados previamente con IBP convencionales a dosis estándar y con persistencia de síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitación) y en donde su médico tratante ha considerado el inicio de tratamiento con dexlansoprazol (60 mg/día). La persistencia de síntomas se definió como paciente con más de dos días de reflujo a la semana.

Obtuvimos un historial médico completo y datos demográficos de cada paciente, incluyendo edad, sexo, historial médico, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, café, duración, frecuencia y gravedad de los síntomas de reflujo. Además, se comprobó el cumplimiento del esquema de tratamiento al final del período de seguimiento.

En cuanto a los desenlaces, se evaluó: a) incidencia de resolución completa de síntomas 8 semanas, definido como la proporción de pacientes con ausencia de síntomas en los últimos siete días previos a la consulta de seguimiento; b) incidencia de resolución parcial de síntomas 8 semanas, definido como la proporción de pacientes con síntomas menos de dos veces en la última semana; c) frecuencia e intensidad de síntomas de ERGE, definida como la frecuencia absoluta y relativa de la percepción por parte del paciente de los síntomas cardinales de la ERGE en los últimos 7 días; éstas fueron medidas en la primera consulta y a las ocho semanas. Para la frecuencia de los síntomas se indagó el número de días con síntomas en los últimos 7 días. Para evaluar la intensidad, se

calculó la proporción de pacientes con ausencia de síntomas, con síntomas leves, moderados y graves.

Se evaluó la calidad de vida con la escala Gastroesophageal Reflux Disease Quality of Life Questionnaire (GERD-QOL), la cual está validada en población colombiana (19), en un momento basal y a las ocho semanas de seguimiento del tratamiento, para describir la variación de la misma durante el período de tiempo establecido. Se evaluaron los cuatro dominios, actividad diaria, dieta, efecto del tratamiento y bienestar psicosocial de manera independiente y se estimó el puntaje global acorde a lo establecido por el instrumento (19).

La adherencia al tratamiento se evaluó a las ocho semanas de seguimiento con el test de Morisky-Green (20). Un paciente fue considerado adherente al tratamiento al tener todas las preguntas correctas.

La documentación de eventos adversos se realizó a lo largo de las ocho semanas del tratamiento con dexlansoprazol. Se describieron a través de frecuencias absolutas y relativas el tipo de eventos adversos presentados, así como la severidad de éstos en: leve, moderado y grave.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes, así como del comportamiento de la enfermedad durante un ciclo de tratamiento con dexlansoprazol, la calidad de vida y la adherencia terapéutica. Por los alcances del estudio no se formularán pruebas de hipótesis. Aquellas de naturaleza cualitativa se describieron con valores absolutos y relativos a través de tablas de frecuencia, mientras que las variables cuantitativas, empleando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de los datos.

Consideraciones éticas

Se tuvieron en cuenta las normas internacionales para la investigación con seres humanos como también las leyes colombianas de tratamiento de datos personales (Ley 1581 de 2012) y de investigación con seres humanos (Ley 8430 de 1993 – Investigación sin ries-

go). Este estudio fue aprobado por un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (Hospital San José - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud).

RESULTADOS

Se analizaron 80 pacientes incluidos entre junio 2021 y agosto de 2022 con diagnóstico confirmado de ERGE a quienes su médico tratante decidió iniciar dexlansoprazol 60 mg por 8 semanas luego de no mejoría sintomática de otros IBP a dosis estándar en condiciones de adherencia. La edad promedio de los participantes en el estudio fue de 51,4 años Desviación Estándar (DE) 16,3%; 22 (27,5%) de ellos eran de sexo masculino y 58 (72,5%) de sexo femenino. Los factores de riesgo de recaída para el IBP previo al inicio del tratamiento con dexlansoprazol se presentan en la tabla 1.

El tratamiento con IBP previo al inicio de dexlansoprazol con los cuales los pacientes permanecieron sintomáticos se distribuyeron de la siguiente manera: esomeprazol 60% (n=48), pantoprazol 27,5% (n=22), lansoprazol 6,25% (n=5), omeprazol 5% (n=4) y un paciente recibió esomeprazol y pantoprazol.

Durante el seguimiento, 1 de los 80 pacientes suspendió la terapia de manera definitiva por Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) leve y 3 pacientes no contestaron la encuesta de seguimiento a las 8 semanas. De los 76 pacientes restantes, el 64,5% tuvieron adherencia al tratamiento durante las 8 semanas. En la tabla 2 se encuentra la información del test de Morisky-Green y adherencia al manejo clínico de ERGE.

Seguimiento de síntomas a las 8 semanas de tratamiento.

La incidencia de resolución completa fue del 68,4% (52/76) y parcial del 19,7% (15/76) (Ver figura 1). En los análisis de seguimiento a las 8 semanas se observó una mejoría en las categorías de síntomas relacionados con ERGE: pirosis, cambió de 76,3% de pacientes con nivel moderado o grave en la medición basal a 10,5% después del tratamiento, adicional el 72,4% de los pacientes no presentaron este

Tabla 1. Factores de riesgo de recaída para el IBP previo al inicio del tratamiento con dexlansoprazol (n=80 paciente)

Variable		Estimación	DE ó %
IMC (Promedio, DE)		25,3	4,1
Fuma	No (%)	78	97,5%
	Sí (%)	2	2,5%
Consumo promedio de tasas de café por día (Promedio, DE)		1,9	2,06
Consumo de bebidas alcohólicas	No (%)	71	88,75%
	Sí (%)	9	11,25%
Consumo de alimentos picantes últimos 7 días	No (%)	66	82,5%
	Sí (%)	14	17,5%
Consumo de chocolate últimos 7 días	No (%)	38	47,5%
	Sí (%)	42	52,5%
Consumo actual de AINES	No (%)	70	87,5%
	Sí (%)	10	12,5%
Consumo de medicamentos crónicamente	No (%)	46	57,5%
	Sí (%)	34	42,5%

IMC: índice de masa corporal, DE: Desviación estándar, AINES: Antinflamatorios no esteroideos

síntoma después del manejo con dexlansoprazol. La regurgitación pasó de 43,4% de pacientes con nivel moderado o grave en la medición basal a 5,2% en esta categoría luego del tratamiento. Asimismo, la proporción de pacientes

que no consumían alginatos, proquinéticos o antiácidos aumentó de 57,9% al inicio del tratamiento a 88,2% una vez finalizado éste. (Ver figura 1 y tabla 3).

Figura 1. Pacientes con síntomas de ERGE

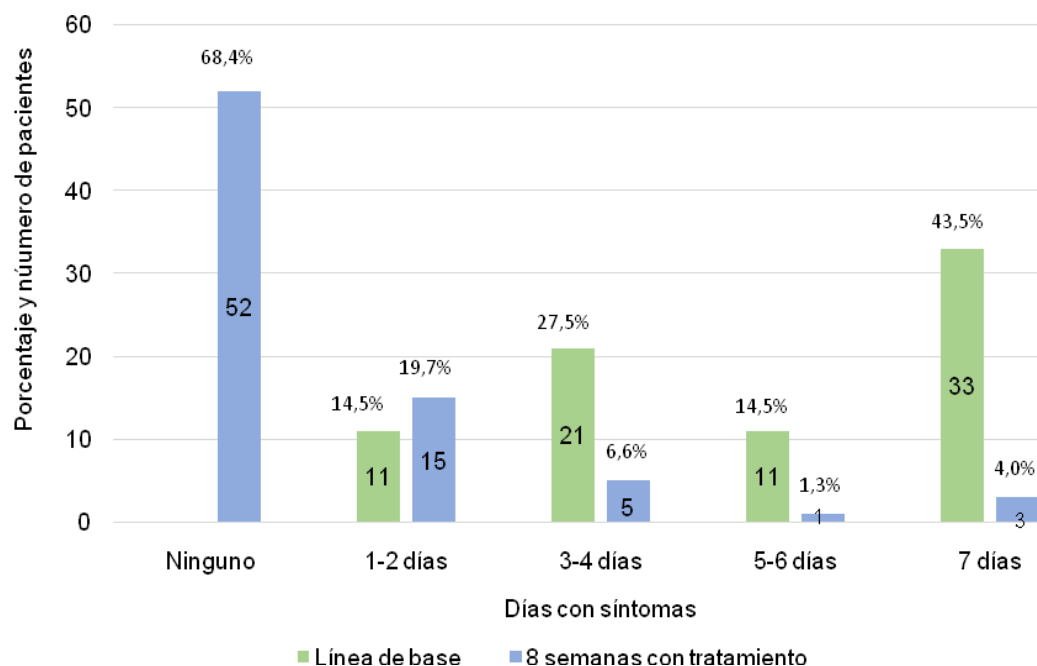


Tabla 2. Test de Morisky-Green (adherencia al tratamiento)

Variable	n (76)	%
Olvidó tomar alguna vez dexlansoprazol		
No	65	85,50
Sí	11	14,50
Toma el dexlansoprazol a las horas indicadas		
No	5	6.6
Sí	71	93.4
Cuando se siente bien deja de tomar dexlansoprazol		
No	73	96,10
Sí	3	3,90
Dejó de tomar dexlansoprazol por sentirse mal		
No	62	81,60
Sí	14	18,40
Adherencia al tratamiento	49	64.47

Tabla 3. Evolución de síntomas antes y después de 8 semanas de tratamiento

Categoría	Línea de base		8 semana de tratamiento	
	n=76	%	n=76	%
Días de consumo de alginatos, proquinéticos o antiácidos				
0	44	57.9	67	88.2
1	2	2.6	5	6.6
2	6	7.9	1	1.3
3	6	7.9	0	0
4	4	5.3	0	0
5	4	5.3	0	0
6	1	1.3	0	0
7	9	11.8	3	4.0
Intensidad de la pirosis				
Ninguno	1	1.3	55	72.4
Leve	17	22.4	13	17.1
Moderado	42	55.3	6	7.9
Grave	16	21.0	2	2.6
Intensidad de la regurgitación				
Ninguno	7	9.2	58	76.3
Leve	36	47.4	14	18.4
Moderado	20	26.3	2	2.6
Grave	13	17.1	2	2.6
En qué momento aparecen síntomas por ERGE				
Al acostarse	8	10.5	4	5.3
Después de las comidas	27	35.5	14	18.4
Durante las noches	7	9.2	1	1.3
Durante todo el día	32	42.2	7	9.2
No presenta síntomas	2	2.6	50	65.8

ERGE: enfermedad por reflujo gastro esofágico

En la evaluación de la calidad de vida según la escala GERD-QoL, se observó una mejora consistente en todos los dominios que evaluaban la actividad diaria, dieta, efecto del trata-

miento y bienestar psicológico, esta evolución favorable fue clínicamente significativa (Ver figura 2 y tabla 4).

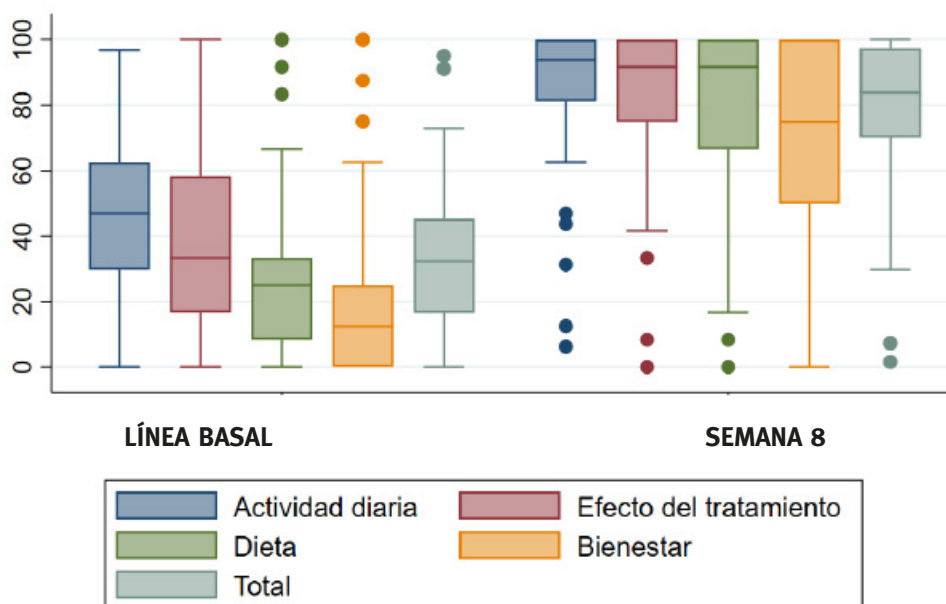
Tabla 4. Calidad de vida de los pacientes antes del tratamiento y a las 8 semanas de uso del dexlansoprazol.

Categoría	Línea de base		8 semana de tratamiento	
	n=76	%	n=76	%
Miedo de comer debido al reflujo o síntomas de acidez				
Totalmente de acuerdo	25	32.9	3	4.0
Parcialmente de acuerdo	31	40.8	7	9.2
Indeciso	6	7.9	4	5.3
Parcialmente en desacuerdo	4	5.3	13	17.1
Totalmente en desacuerdo	10	13.2	49	64.5
No puedo dormir por síntomas de reflujo y acidez				
Totalmente de acuerdo	28	36.8	4	5.3
Parcialmente de acuerdo	31	40.8	7	9.2
Indeciso	4	5.3	1	1.3
Parcialmente en desacuerdo	6	7.9	11	14.5
Totalmente en desacuerdo	7	9.2	53	69.7
Inconveniente para tomar medicamentos por síntomas de reflujo o acidez				
Totalmente de acuerdo	16	21.1	1	1.3
Parcialmente de acuerdo	20	26.3	2	2.6
Indeciso	2	2.6	2	2.6
Parcialmente en desacuerdo	16	21.1	12	15.8
Totalmente en desacuerdo	22	29.0	59	77.6
Malestar al hacer ejercicio debido al reflujo o acidez				
Totalmente de acuerdo	17	22.4	1	1.3
Parcialmente de acuerdo	23	30.3	3	4.0
Indeciso	6	7.9	3	4.0
Parcialmente en desacuerdo	14	18.4	8	10.5
Totalmente en desacuerdo	16	21.1	61	80.3
Reducción de actividades sociales por el reflujo o acidez				
Totalmente de acuerdo	18	23.7	2	2.6
Parcialmente de acuerdo	21	27.6	3	4.0
Indeciso	7	9.2	4	5.3
Parcialmente en desacuerdo	13	17.1	9	11.8
Totalmente en desacuerdo	17	22.4	58	76.3
Miedo de comer demasiado debido al reflujo o acidez				
Totalmente de acuerdo	37	48.7	7	9.2
Parcialmente de acuerdo	30	39.5	8	10.5
Indeciso	1	1.3	2	2.6
Parcialmente en desacuerdo	2	2.6	14	18.4
Totalmente en desacuerdo	6	7.9	45	59.2

Categoría	Línea de base		8 semana de tratamiento	
	n=76	%	n=76	%
Ha tomado medicamentos a largo plazo por síntomas y ha tenido Evento Adverso				
Totalmente de acuerdo	24	31.6	6	7.9
Parcialmente de acuerdo	27	35.5	4	5.3
Indeciso	5	6.6	3	4.0
Parcialmente en desacuerdo	9	11.8	22	29.0
Totalmente en desacuerdo	11	14.5	41	54.0
Necesidad de agacharse por síntomas de ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	21	27.6	2	2.6
Parcialmente de acuerdo	19	25.0	6	7.9
Indeciso	7	9.2	0	0
Parcialmente en desacuerdo	11	14.5	16	21.1
Totalmente en desacuerdo	18	23.7	52	68.4
Miedo de comer la comida favorita debido a síntomas de ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	30	39.5	3	4.0
Parcialmente de acuerdo	35	46.1	13	17.1
Indeciso	1	1.3	3	4.0
Parcialmente en desacuerdo	4	5.3	13	17.1
Totalmente en desacuerdo	6	7.9	44	57.9
Cuidado con la postura al dormir por ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	33	43.4	6	7.9
Parcialmente de acuerdo	23	30.3	7	9.2
Indeciso	5	6.6	1	1.3
Parcialmente en desacuerdo	6	7.9	16	21.1
Totalmente en desacuerdo	9	11.8	46	60.5
No puede concentrarse por ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	12	15.8	2	2.6
Parcialmente de acuerdo	16	21.1	2	2.6
Indeciso	14	18.4	0	0
Parcialmente en desacuerdo	10	13.2	16	21.1
Totalmente en desacuerdo	24	31.6	56	73.7
Afectación de la vida sexual por ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	3	4.0	0	0
Parcialmente de acuerdo	7	9.2	0	0
Indeciso	6	7.9	14	18.4
Parcialmente en desacuerdo	9	11.8	4	5.3
Totalmente en desacuerdo	51	67.1	58	76.3
Afectación de las actividades después de las comidas y descanso por ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	33	43.4	3	4.0
Parcialmente de acuerdo	31	40.8	8	10.5
Indeciso	0	0	4	5.3
Parcialmente en desacuerdo	6	7.9	14	18.4
Totalmente en desacuerdo	6	7.9	47	61.8
Frustración por tomar medicamentos frecuentes por ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	25	32.9	6	7.9
Parcialmente de acuerdo	27	35.5	8	10.5
Indeciso	6	7.9	1	1.3
Parcialmente en desacuerdo	6	7.9	17	22.4
Totalmente en desacuerdo	12	15.8	44	57.9

Preocupación: que los síntomas ERGE y acidez se conviertan en problemas mayores				
Totalmente de acuerdo	42	55.3	14	18.4
Parcialmente de acuerdo	24	31.6	9	11.8
Indeciso	4	5.3	7	9.2
Parcialmente en desacuerdo	2	2.6	15	19.7
Totalmente en desacuerdo	4	5.3	31	40.8
Ansioso y angustiado por síntomas de ERGE y acidez				
Totalmente de acuerdo	33	43.4	8	10.5
Parcialmente de acuerdo	34	44.7	7	9.2
Indeciso	1	1.3	5	6.6
Parcialmente en desacuerdo	3	4.0	20	26.3
Totalmente en desacuerdo	5	6.6	36	47.4

Figura 2. Evaluación de la calidad de vida de acuerdo con el puntaje por dominios



DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio sugieren que el uso de dexlansoprazol mejora los síntomas de ERGE y la calidad de vida de las personas que sufren de reflujo gastroesofágico y que han sido tratados previamente con IBP sin lograr una mejora sustancial de su enfermedad. El estudio realizado es consistente con los resultados clínicos favorables del dexlansoprazol en el manejo de síntomas de la ERGE reportados en la evidencia mundial; por ejemplo, Chiang H y cols. (16), determinó en un ensayo clínico aleatorizado que el grupo de dexlansoprazol tuvo menos días con síntomas de reflujo que el grupo de Esomeprazol ($37,3 \pm 37,8$ vs $53,9 \pm 54,2$; $p=0,008$). Asimismo,

los pacientes con dexlansoprazol mostraron una mejora persistente en la puntuación GERDQ-QoL durante el período a demanda (semana 8 frente a semana 24; $p < 0,001$), pero no en el grupo de esomeprazol (semana 8 frente a semana 24; $p = 0,846$) (16). Un estudio comparativo indirecto informó que 30 mg de dexlansoprazol fueron más efectivos que 20 o 40 mg de esomeprazol en el control de los síntomas de acidez gástrica en pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ERGE no erosiva) después de 4 semanas (RR, 2,01; IC 95 %: 1,15–3,51; RR, 2,17; IC 95 %: 1,39–3,38) (17).

En términos de síntomas nocturnos, nuestro estudio reportó una mejora en la percepción de

un 60%, cifra relevante que impacta en la calidad de vida relacionada con la salud y la adherencia al tratamiento médico. Este hallazgo es soportado con experiencias en otras latitudes: un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 305 pacientes con tres o más noches de acidez estomacal de moderada a severa por semana, evaluó el efecto de dexlansoprazol 30 mg sobre los síntomas nocturnos durante un período de 4 semanas. Los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de dexlansoprazol fueron significativamente mejores en comparación con el placebo en el control de los síntomas relacionados con la ERGE nocturna (18). En general, los pacientes que recibieron dexlansoprazol 30 mg experimentaron un 73,1 % de noches sin acidez estomacal en comparación con un 35,7% en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). Además, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de dexlansoprazol (47,5 %) tuvo un alivio de los síntomas de acidez estomacal nocturna durante la última semana del período de estudio en comparación con el grupo placebo (19,6 %; $p < 0,001$). El dexlansoprazol fue significativamente mejor que el placebo para controlar los trastornos del sueño relacionados con la ERGE (69,7 % frente a 47,9 %, respectivamente; $p < 0,001$), lo que condujo a una mejora significativamente mayor en la calidad del sueño, la productividad laboral y la gravedad de los síntomas nocturnos (18).

Un resultado relevante de este estudio, es la tasa de adherencia al tratamiento mayor al 65%, cifra que puede estar relacionada con las facilidades de toma del medicamento, que no requiere horas de toma, ni preparación de la persona para su administración. Esto es importante para recomendar no solo el uso de dexlansoprazol sino también de la relación de este indicador con la mejoría de los síntomas clínicos y paraclínicos de la ERGE.

Este estudio también establece la posibilidad del uso de dexlansoprazol como terapia escalonada en pacientes con ERGE, dado que todos los pacientes que ingresaron al estudio habían tenido fallo terapéutico por IBP y con este nuevo tratamiento presentaron mejoría clínica relevante de síntomas y calidad de vida relacionada

con la salud por encima del 70%, consonante con lo reportado por otros autores (21, 22).

Hasta donde conocemos, este estudio es el primero de su clase realizado en población colombiana a partir de datos de vida real. Los resultados de este estudio permiten sustentar con evidencia científica que el dexlansoprazol puede ser un medicamento con muy buenos resultados clínicos y de calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con ERGE en Colombia.

Teniendo en cuenta las características, se reconoce la limitación de la selección de la muestra a conveniencia, debido a que puede incurrir en sesgo de selección. De igual forma, se cumplieron los objetivos planteados en el proyecto. El seguimiento a las 8 semanas es prudente para evaluar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, se puede considerar el desarrollo de estudios de evidencia de mundo real con tiempos de seguimiento mayores a lo establecido en el estándar de seguimiento para evaluar el desenlace de seguridad.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio aporta evidencia sobre la efectividad clínica del dexlansoprazol en mejoría de los síntomas en 8 semanas para pacientes con ERGE previo a recaída de síntomas manejados previamente con IBP. Asimismo, la adherencia al tratamiento es un elemento clave para la garantía de la efectividad del tratamiento y en este estudio se estableció dicha relación. El dexlansoprazol podría ser un IBP de dosis única diaria “más óptimo” para los pacientes con reflujo gastroesofágico. Es importante realizar seguimiento de síntomas a las semanas 12, 16, 20 y 24 para evaluar la consistencia del efecto del dexlansoprazol, así como estudios comparativos con tiempos de seguimiento completos en el futuro con otros IBP.

Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los autores declaran conflicto de interés.

Financiación

Este proyecto recibió apoyo financiero para investigación de Megalabs-Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277-88.
- Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(2):243-51.
- Khan M, Santana J, Donnellan C. Medical treatment in the short term management of reflux esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD003244.
- Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology Nursing*. 2019;42(1):20-8.
- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112(6):1798-810.
- Páramo-Hernández D, Albis R, Galiano M, Mendoza de Molano B, Rincón R, Pineda-Ovalle, et al. Prevalencia de síntomas del reflujo gastroesofágico y factores asociados: una encuesta poblacional en las principales ciudades de Colombia. *Rev Col Gastr*. 2017;31(4):337-46.
- Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(8):656-64
- Hershcovici T, Fass R. Pharmacological management of GERD: where does it stand now? *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:258-264.
- Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(2):79-94.
- Dickman R, Maradey-Romero C, Gingold-Belfer R, Fass R. Unmet needs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):309-19.
- Goh KL, Choi MG, Hsu PI, Chun HJ, Mahachai V, Kachintorn U, et al. Pharmacological and Safety Profile of Dexlansoprazole: A New Proton Pump Inhibitor - Implications for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in the Asia Pacific Region. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):355-66.
- Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation--results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(7):731-41.
- Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastro Ref Dis. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15-27.
- Peura DA, Pilmer B, Hunt B, Mody R, Perez MC. Distinguishing the impact of dexlansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1303-11.
- Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastro Ref Dis: A Review. *JAMA*.2020;324(24):2536-47.
- Chiang HH, Wu DC, Hsu PI, Kuo CH, Tai WC, Yang SC, et al. Clinical efficacy of 60-mg dexlansoprazole and 40-mg esomeprazole after 24 weeks for the on-demand treatment of gastroesophageal reflux disease grades A and B: a prospective randomized trial. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1347-56.
- Wu MS, Tan SC, Xiong T. Indirect comparison of randomised controlled trials: comparative efficacy of dexlansoprazole vs. esomeprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):190-201.
- Fass R, Johnson DA, Orr WC, Han C, Mody R, Stern KN, et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3):421-31.
- Chan Y, Ching JY, Cheung CM, Tsoi KK, Polder-Verkiel S, Pang SH, et al. Development and validation of a disease-specific quality of life questionnaire for gastro-oesophageal reflux disease: the GERD-QOL questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Feb 1;31(3):452-60.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10(5):348-54.
- Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):27-34.
- Howden CW, Larsen LM, Perez MC, Palmer R, Atkinson SN. Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis - maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):895-907.

SÍNDROME AUTOINMUNE/AUTOINFLAMATORIO INDUCIDO POR ADYUVANTES (SÍNDROME ASIA)

AUTOIMMUNE/AUTOINFLAMMATORY SYNDROME ADJUVANT INDUCED (ASIA SYNDROME)

FALASCO VIVIANA¹, SZYRMA MARÍA ELENA², RODRÍGUEZ FALABELLA GONZALO³, MAISONAVE CAMILA⁴, DE LLANO CAROLINA³, QUEVEDO ELIANA³, BAROTTO GABRIELA⁵, BENAVIDEZ FEDERICO³, MALDONADO SEGATTA THAIS⁴, COPPETELLI SERGIO³

RESUMEN

El síndrome de ASIA (síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes) es una patología relativamente nueva, propuesta en 2011 por Shoenfeld y Agmon-Levin, producida por una reacción inmunológica secundaria a la exposición de adyuvantes, como la silicona, sales de aluminio, adyuvante tipo Freund, y otros como aceites minerales, colágeno y ácido hialurónico utilizados en cosmética e implantes metálicos que han sido asociados con enfermedades inmunomediadas. Estos compuestos introducidos en el organismo pueden generar síntomas como artralgias, mialgias, artritis, fiebre, síndrome Sicca, síndrome de Raynaud y a veces enfermedades del tejido conectivo. Generalmente los síntomas remiten posterior al retiro del agente causal. Si bien la prevalencia de la enfermedad es baja, ha cobrado especial importancia en los últimos años debido al incremento en la demanda de procedimientos estéticos o reparadores de implantes en mama con silicona o la introducción de otros productos, en distintas zonas del organismo a veces sin supervisión médica. Siliconas y otros aceites minerales se han asociado a autoinmunidad.

Palabras clave: ASIA, autoinmune, autoinflamatorio, adyuvantes (siliconas - metacrilato-polímeros), enfermedades reumáticas

SUMMARY

ASIA syndrome (adjuvant-induced auto-immune/autoinflammatory syndrome) is a relatively new pathology, proposed in 2011 by Shoenfeld and Agmon-Levin, mediated by an immunological reaction secondary to adjuvant exposure, such as silicone, aluminum salts, Freund type adjuvants and others such as mineral oils, collagen, and hyaluronic acid used in cosmetics and metal implants have been associated with immune-mediated diseases. These compounds introduced into the body can cause symptoms such as arthralgias, myalgias, arthritis, fever, Sicca syndrome, Raynaud's syndrome, and sometimes connective tissue diseases. Generally, the symptoms remit after the withdrawal of the causative agent. Although the prevalence of the disease is low, it has gained special importance in recent years due to the increase in the demand for aesthetic and restorative procedures associated with breast implants, silicone buttocks and other products, in different areas of the body, sometimes without medical supervision. Silicones and other mineral oils have been associated with autoimmunity.

Keywords: ASIA, autoimmune, autoinflammatory, adjuvants (silicones - methacrylate-polymers), rheumatic diseases

1. Profesora Titular Medicina Interna Universidad Favaloro y Prof. Adjunta Regular Medicina Interna UBA.
2. Jefa de Servicio Clínica Médica
3. Médicos/as de Planta Servicio Clínica Médica
4. Médicos/as Residentes Servicio de Clínica Médica
5. Jefa de Sala de Clínica Médica

Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito. Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

e-mail: vifalasco@hotmail.com

Fecha de recepción: 3 de Enero de 2024

Fecha de aceptación: 10 de Enero de 2024

INTRODUCCIÓN

Yehuda Shoenfeld y Nancy Agmon-Levin, en 2011 introdujeron el término de Síndrome de ASIA por las siglas que representan “Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio inducido por Adyuvantes”. En medicina los adyuvantes son sustancias que se administran de manera complementaria para ayudar a la respuesta inmune a un tratamiento, como sucede con las siliconas, aceites minerales, sustancias como metacrilatos, hialurónico, colágeno y otros polímeros como componentes de vacunas. Estos compuestos pueden inducir en el organismo una respuesta inmune tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa en individuos genéticamente predispuestos, estando en relación con los HLA DRB1, DQB1, DQA1 0102, DQ2, DRW 53.

En los últimos años se ha descrito un espectro de cuatro entidades relacionadas con exposición a adyuvantes caracterizadas por una respuesta inmune hiperactiva; ellas son: los fenómenos posvacunación, el síndrome de la Guerra del Golfo, el síndrome de miofascitis macrofágica, y la siliconosis o síndrome de intolerancia o incompatibilidad a los implantes de silicona (SIIS); todas ellas conforman el síndrome de ASIA (1). Las cuatro entidades comparten los mismos signos y síntomas estableciendo el rol de estos adyuvantes en la patogenia de las enfermedades inmunomediadas. Las reacciones locales como sistémicas de autoinflamación se generan al unirse a receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs) en las células de la inmunidad celular y activar al complejo macromolecular proteico denominado inflammasoma, vía proteína del receptor Nod-like 3 (NLRP 3) con activación de la vía de las caspasas que producen la liberación de interleuquinas (IL) 1B, IL 18, IL 33 (2).

Por otra parte, linfocitos autorreactivos y la generación de pérdida de la tolerancia inmune activan la autoinmunidad y conducen a la producción de autoanticuerpos. Estas alteraciones pueden verse aún varios años después de ingresado al organismo el adyuvante, con latencias descritas de entre 10 a 15 años. Las manifestaciones del síndrome pueden ser leves/moderadas

como artralgias, mialgias, artritis, fiebre, síndrome de Raynaud o desencadenar patologías del tejido conectivo como síndrome Sicca, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis entre otras (1) (3) (4) (5). Los síntomas por lo general remiten con posterioridad al retiro del agente causal. Una de las lesiones anatomopatológicas encontradas es la formación de granulomas no caseificantes tipo sarcoidótico. Una de las cuatro entidades que conforman el espectro del Síndrome ASIA es la “siliconosis”, entidad cada vez más nombrada por el auge de la cirugía estética. La colocación de implantes mamarios como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo es contradictoria. En un gran estudio de cohorte que involucró a 11.800 mujeres con implantes de siliconas y basado en la presencia de síntomas autoinflamatorios, se encontró un RR de 1,25 (IC de 95%: 1,08-1,41) para todas las enfermedades del tejido conectivo; sin embargo, para el año 2000 un metaanálisis que no incluyó al trabajo anteriormente mencionado, encontró que el RR era de 0.8 (IC 95% :0,62-1,04) (1). A pesar del aumento en los casos asociados a síndrome de ASIA, la rareza de su presentación impide una estimación tanto de su incidencia como de su prevalencia.

Existen trabajos que describen una prevalencia alta de manifestaciones clínicas reumáticas pero que son inespecíficas y no definen ninguna enfermedad del tejido conectivo, como son la presencia de fatiga, mialgias, artralgias, trastornos cognitivos cercanas al 83,9% en pacientes con antecedentes de implantes de siliconas mamarias como se menciona en el trabajo de Rodríguez y Aljure, en una cohorte de 55 pacientes femeninas en Bogotá en una Clínica reumatológica utilizando los criterios diagnósticos de Schoenfeld para ASIA (5) (6). Colaris y col. (7) describen 2 cohortes de 100 pacientes con diagnóstico de síndrome de ASIA y SIIS, en donde el 97% de la población tenía antecedentes de implantes de silicona mamario, el 3% restante de inyecciones de silicona líquida y un 34 % tenía asociada una enfermedad autoinmune del tejido conectivo (EATC). La FDA en el año 2018 describe una asociación de la siliconosis con distintas enfermedades reumáticas

ticas como el Sjögren en un 8,14 %, 5,96% con Artritis Reumatoide, un 3,1% con la Esclerosis Sistémica y establece que existe un vínculo estadísticamente significativo entre la Fibromialgia y la rotura de los implantes de gel de siliconas (1). Por otra parte, la Sociedad Argentina de Mastología, la Sociedad Argentina de Cirugía Plástica y la Sociedad Argentina de Reumatología recomiendan que los pacientes con enfermedades autoinmunes o antecedentes familiares forman un grupo de riesgo para la colocación de implantes y éstos debieran ser asesorados antes de su colocación por las Sociedades Científicas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 54 años, con antecedentes de DBT insulino-requiriente, ERC en hemodiálisis trisemanal, HTA desde hace 3 años, prótesis mamarias y material inyectado en glúteos años atrás con fines estéticos. Ingresa al servicio de Clínica Médica por cuadro febril y monoartritis de muñeca derecha, de semanas de evolución. Examen físico: presencia de xerostomía, mamas asimétricas, la izquierda con aumento de tensión a la palpación y la derecha con áreas fluctuantes, impresionando rotura de la prótesis, con adenopatías axilares derechas, derrame pleural bilateral, lesión necrótica plantar derecha, tumefacción con dolor y calor de muñeca derecha. Exteriorizaba además manifestaciones neurológicas con cuadro de deterioro cognitivo. Laboratorio: leucocitosis con neutrofilia, anemia normocítica, normocrómica, proteína C reactiva (PCR) elevada. Serologías virales no reactivas (NR). Se realizaron hemocultivos y ecocardiograma transesofágico (ETE) por sospecha de artritis séptica iniciándose terapia ATB de amplio espectro. Los hemocultivos fueron negativos y el ETE no evidenció la presencia de vegetaciones. Por persistencia de registros febriles, la artritis monoarticular y la lesión tipo necrótica vasculítica en la planta del pie y pierna (Fig.1) se solicitó laboratorio reumatológico cuyos resultados fueron: anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico (anti- PPC) y Factor reumatoide (FR) negativos, anti - Ro positivo, Factor antinuclear (FAN) negativo. En la Rx. de tórax se observó

la presencia de una opacidad basal bilateral. Ecografía mamaria muestra mamas de aspecto heterogéneo con prótesis de contenido líquido particulado e imágenes ecogénicas lineales en su interior, adenopatías axilares derechas. La TAC de Tórax evidenció adenopatías medias-tinales y axilares, imágenes pseudonodulares bilaterales en vidrio esmeril distribuidas en ambos campos pulmonares, derrame pleural bilateral y prótesis mamarias que impresionan presentar ruptura bilateral (Fig. 2). Se solicitó una RNM de muñeca que demostró la presencia de una artropatía inflamatoria.

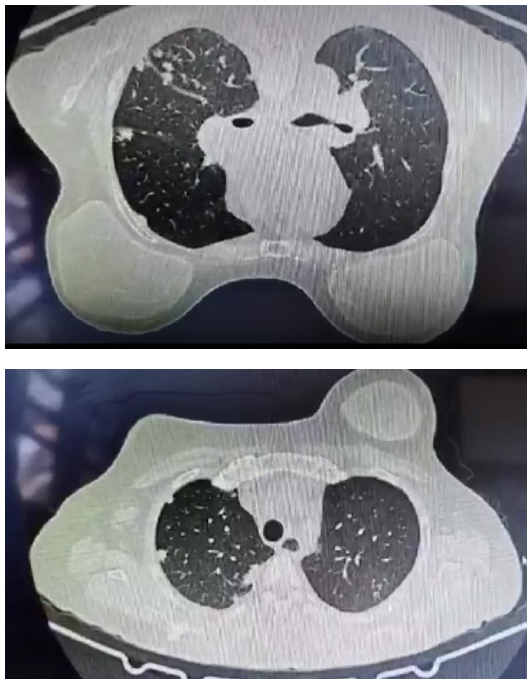
Fig. 1. Lesiones vasculíticas en planta de pie y en pierna



La paciente persistió con registros febriles durante la internación y pensando en una enfermedad autoinflamatoria, inició tratamiento con colchicina desapareciendo la temperatura. Se efectuó biopsia ganglionar y sinovial de la muñeca, confirmándose la presencia de un granuloma no caseificante, tipo sarcoidótico, técnicas de PAS y Grocott negativas. Se realizó FBC con BAL que cuantificó un 85% de ma-

crófagos, sin inclusión atípica, luz polarizada y estudios microbiológicos negativos. La biopsia de la lesión plantar progresada a pierna evidenció una vasculitis leucocitoclástica. Ante la sospecha de síndrome autoinflamatorio/autoinmune por adyuvante (ASIA) se solicitó estudio genético para reunir mayor cantidad de criterios. Inició terapia con corticoides, meprednisona 1 mg/Kg/d, los cuales se agregaron a la colchicina mostrando la paciente una lenta mejoría clínica. Se solicitó interconsulta con cirugía plástica para la remoción de la prótesis. El estudio genético arrojó positividad para los HLA DRB1 y DQB1. La paciente evolucionó en forma tórpida debido a sus patologías de base, DBT, ERC en hemodiálisis a lo cual se agregaron múltiples interurrencias infectológicas.

Fig. 2. TAC de tórax: adenopatías mediastinales y axilares, imágenes pseudonodulares bilaterales en vidrio esmeril distribuidas en ambos campos pulmonares, derrame pleural bilateral y prótesis mamarias que impresionan presentar ruptura bilateral.



DISCUSIÓN

El síndrome de ASIA se caracteriza por ser una entidad multifactorial, en la cual existe una compleja interacción del adyuvante con el sistema inmunológico y la genética del individuo.

Cualquier adyuvante puede ser el gatillante en la activación de la respuesta inmune tanto de la innata como de la adaptativa y generar una reacción a cuerpo extraño que inicialmente se expresa como una respuesta inflamatoria aguda y luego fibrótica crónica granulomatosa con posterior aparición de autoinmunidad. Las células de la inmunidad innata (macrófagos, células dendríticas) tienen en su membrana receptores denominados PRR (receptores de reconocimiento de patrones) que identifican tanto a moléculas de patógenos microbianos o PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y a moléculas indicativas de daño celular o DAMPs (patrones moleculares asociados a daño celular) que se activan por agentes como cristales de colesterol, ácido úrico, hialuronato, b-amiloide, asbesto, aluminio, siliconas, etc. Existen cuatro tipos de PRR: TLR (toll like receptor), CLR (C-type lectin receptors), RLR (RIG-I-like helicase receptors) que reconocen PAMPs y los NLR (NOD-like receptors), receptores citoplasmáticos que reconocen DAMPs, entre ellos el NLRP3. Esto activa a un complejo macromolecular proteico llamado inflamosoma que es un efector primordial de la respuesta inmunitaria innata.

La activación a través del receptor NLR, genera tres tipos de respuestas: activación de la vía de las Caspasa1 y la secreción de IL proinflamatorias (IL-1 β , IL-18), activación de la vía inflamatoria NF κ B (Factor Nuclear Kappa-Beta) y la estimulación de la apoptosis celular (2). La inflamación es, en sí misma, un mecanismo de defensa, pero cuando la inflamación es crónica puede, paradójicamente, generar daño. El mecanismo por el cual se relacionan los polimorfismos de HLA con enfermedades autoinmunes no está bien entendido, pero sí se sabe que existe una pérdida de la tolerancia inmunológica de los antígenos HLA clase II, llevando a presentación de péptidos propios o extraños que imitan las moléculas propias de los linfocitos T autorreactivos. Existen cuatro entidades que componen el Síndrome ASIA: los fenómenos posvacunación, el síndrome de la Guerra del Golfo, el síndrome de miofascitis macrofágica y la siliconosis o síndrome de intolerancia o incompatibilidad a las siliconas (SIIS). La relación existente entre los implantes de silico-

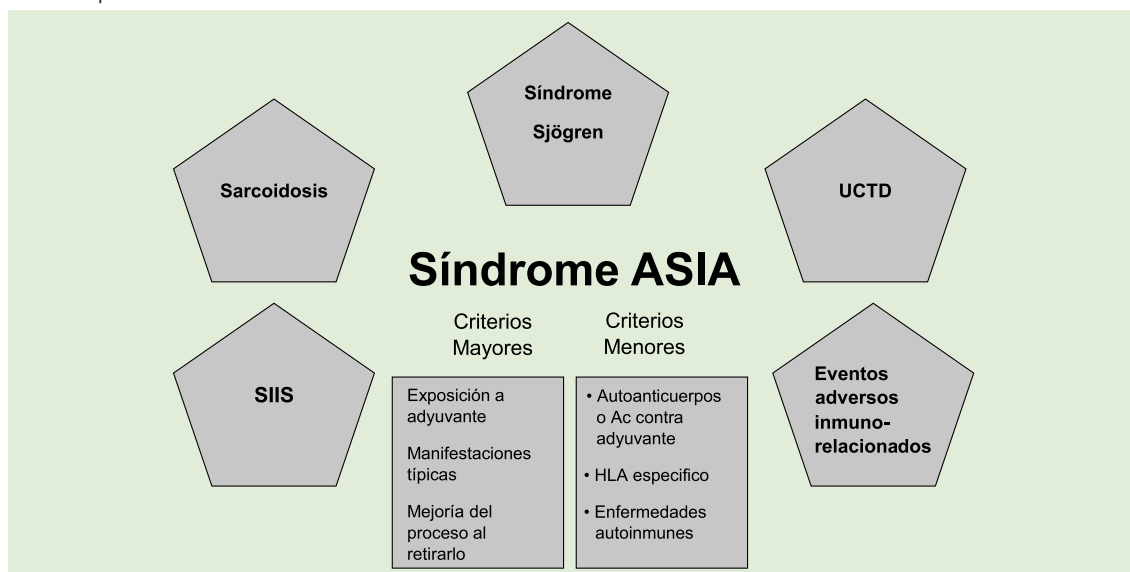
nas mamarios y el sistema inmune se debe a la producción y activación de células B y T, aumento de anticuerpos IgG y células Th1/Th17 en la cápsula de silicona lo que produciría una respuesta inmunogénica a través de reacciones cruzadas con glucosaminoglicanos naturales y moléculas que contienen silicona en el tejido conectivo (5) desencadenando una respuesta inmune intensificada con liberación de citocinas inflamatorias, mayor expresión del complejo principal de histocompatibilidad, pérdida de la tolerancia y producción de autoanticuerpos. La silicona como dispositivo médico la encontramos en prótesis mamaria, articulares, válvulas cardíacas, lentes intraoculares y son utilizados desde la década de los 60 (8). Su seguridad ha sido comprobada por la FDA y otras instituciones en el transcurso de los años, sin embargo, la aparición del síndrome de ASIA en pacientes genéticamente predisuestos es factible. Para el año 2019 Watad y col., analizaron más de 500 casos inscriptos en el registro internacional del síndrome de ASIA, la mayoría mujeres, de las cuales el 12,5 % habían estado expuestas a implantes de silicona. El 69% desarrollaron enfermedades autoinmunes definidas (enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus eritematoso sisté-

mico) y la presencia de anticuerpos positivos se vio evidenciada en un 54.4% de los casos (9). La incompatibilidad a las siliconas, síndrome Sjögren, sarcoidosis, desórdenes del tejido conectivo indiferenciado, eventos adversos inmunomediados son las 5 constelaciones que rodean a los criterios ASIA (Fig.3) (10). El diagnóstico es clínico y se realiza a través de reunión de criterios siendo los mayores, la exposición a un adyuvante, manifestaciones clínicas típicas, como fiebre, artromialgias, fatiga crónica, ojos y boca secos, manifestaciones neurológicas como pérdida de la memoria o deterioro cognitivo, la desaparición del cuadro ante la remoción del material y la biopsia típica del órgano involucrado. Los criterios menores son la presencia de enfermedades autoinmunes, HLA específicos DQB1, DRB1 y autoanticuerpos o anticuerpos contra el adyuvante. El diagnóstico se realiza con la reunión de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores (tabla 1). El tratamiento se basa en la eliminación del estímulo, si los casos son graves, observándose generalmente la remisión sin necesidad de iniciar inmunomoduladores.

El caso presentado inició con un cuadro febril persistente con temperaturas de 39°C, manifestaciones articulares, mialgias, dete-

Fig. 3. Criterios diagnósticos de síndrome ASIA y las cinco condiciones que lo acompañan (SIIS: Síndrome de incompatibilidad a siliconas. Sarcoidosis. Síndrome Sjögren. UCDT: Enfermedades indiferenciadas del tejido conectivo, eventos adversos inmunorelacionados).

Fuente: Extraído de Review Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. Biomolecules 2020, 10, 1436. Modificado por autores.



rioro cognitivo, lesiones granulomatosas tipo sarcoidóticas articulares, pulmonares con adenopatías mediastinales, axilares, y lesiones vasculíticas en miembros inferiores. Presentaba asimetría de una de las prótesis mamarias encontrándose en los estudios de imágenes una posible rotura de la silicona. Este acontecimiento puede producir niveles elevados de PCR, índices proinflamatorios y procoagulan-

tes significativamente altos. Con diagnóstico de Síndrome ASIA por reunión de criterios: exposición a un adyuvante, sintomatología típica, biopsia característica y como criterios menores el HLA compatible, anticuerpo RO positivo (3 criterios mayores y 2 menores) comenzó tratamiento con corticoides y colchicina a la espera de la remoción de la prótesis por Cirugía Plástica ante la complejidad del cuadro.

Cuadro 1: Criterios de Yehuda Shoenfeld y Nancy Agmon-Levin

Criterios mayores
Exposición a un estímulo externo (infección, adyuvante, silicona) antes de la aparición clínica
Aparición de manifestaciones clínicas típicas
<ul style="list-style-type: none"> • Mialgias, miositis, debilidad muscular • Artralgias/artritis • Fatiga crónica. Sueño no reparador, trastornos del sueño • Enfermedad desmielinizante (manifestación neurológica) • Deterioro cognitivo, pérdida de memoria • Fiebre, xerostomía • La remoción del agente causal produce mejoría • Biopsia típica de los órganos involucrados
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de anticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante • Otras manifestaciones clínicas • HLA específico • Compromiso de una enfermedad autoinmune

Fuente: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmunity 2011; 36: 4-8.

Tabla 1. Laboratorio en sangre

	26/07/23	01/08/23	12/09/23	23/09/23	09/10/23
GB /mm ³	31.8	36.6	20.9	16.4	20.5
Neut /mm ³	27.7	33.8	17.8	12.9	17.9
Linf /mm ³	2.26	1.21	1.68	2.11	1.40
Hb g/dl	9.4	9.00 g/dl	6.6	7.3	8.3
Hto %	31	29	21	24	27
Plaq /mm ³	555	388	376	315	267
VSG mm/h	71	81	41	64	77
PCR mg/L	24.06	42.74	17.62	22.64	9.20
Procalcitonina ng/ml	72.39	> 100	1.36	1.46	1.54
Urea mg/dl	147	129	59	94	162
Creat mg/dl	5.93	6.51	2.71	4.25	4.86

GB: glóbulos blancos; VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con un cuadro de desregulación inmune inducida por un adyuvante “silicona” introducidos años atrás, resultando en un síndrome de difícil

diagnóstico, con una evolución tórpida, pese a la extirpación de las prótesis, por la enfermedad de base de la paciente, diabetes en hemodiálisis e interurrencias infectológicas asociadas, en su internación.

BIBLIOGRAFÍA

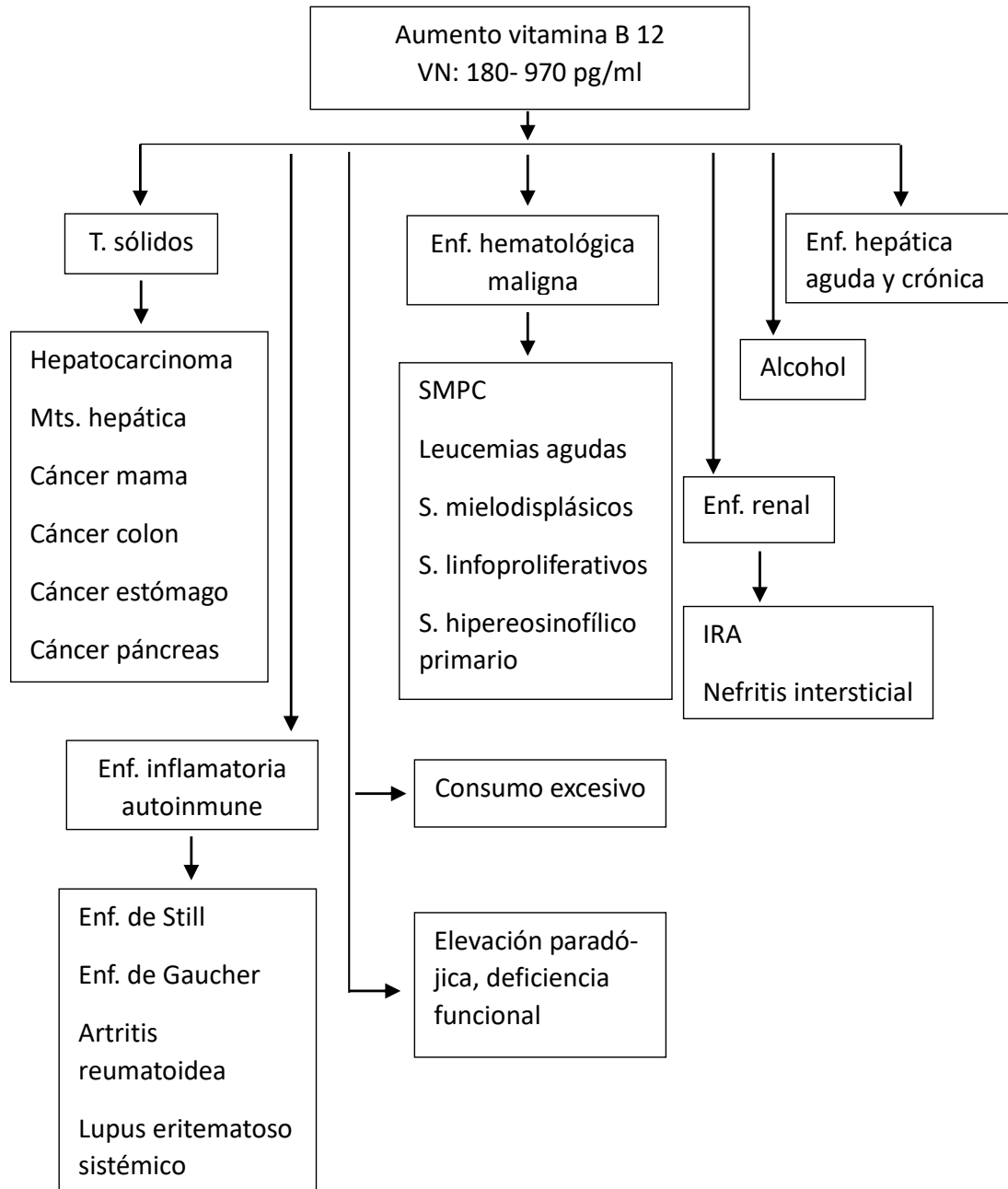
1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmunity* 2011; 36: 4-8.
2. Rodríguez L, Leiro V, Olivares L. Enfermedades autoinflamatorias con manifestaciones cutáneas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2017;45(2):94-100.
3. Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1405-1411. doi: 10.1007/s00296-017-3731-4. Epub 2017 May 2. PMID: 28466365.
4. Puerta Sarmiento GE, Modragón I, Echeverri A, Sua LF, Bonilla-Abadía F, Aguirre-Valencia D. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), medical treatment of severe systemic compromise: case report. *Colomb Med (Cali)*. 2023 Mar 30;54(1):e5004625. doi: 10.25100/cm.v54i1.4625. PMID: 37424740; PMCID: PMC10327631.
5. Papilla Sandoval M, Sarmiento Pardo P, Larrarte Arenas D, Cortes Fonseca D, Camargo González F, Halliday Rueda A. Síndrome de ASIA, una patología desconocida. *Rev. Colombiana Cirugía Plástica y Reparadora*. 2022; 28 (1):42-48
6. Rodríguez D, Aljure Diaz MF, García Ordoñez AM. Prevalencia de síndrome de autoinmunidad/inflamación inducida por adyuvantes, secundario a prótesis mamaria de silicona, en población que asiste a consulta a un centro de reumatología en Bogotá. Repositorio Institucional EDocUR [Internet]. 2019 Oct 23 [cited 2021 Nov 26]
7. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):120-128. doi: 10.1007/s12026-016-8821-y. PMID: 27406737; PMCID: PMC5406475
8. Sorrentino L, Vergel L, Hamaui A, Dubinsky D. Síndrome autoinmune inducido por inyección cosmética de ácido hialurónico. *Revista Argentina de Reumatología* 2020; 31(4):40-43
9. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory diseases associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clinical Immunology* 2019, 203. pp. 1-8. ISSN 1521-6616
10. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A et al. Review Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules* 2020, 10, 1436

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS Y/O TERAPÉUTICOS

FICHA Nº 1

Dra. Silvia I. Falasco

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA HIPERVITAMINEMIA B 12



Enf.: enfermedad; IRA: injuria renal aguda; MTS: metástasis; T: tumor; S: síndrome, SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico; VN: valor normal

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA HIPERVITAMINEMIA B12

El aumento de los niveles de vitamina B12 es más frecuente que su deficiencia. Es necesario confirmar su persistencia ya que en algunos casos hay una normalización espontánea, por lo que se sugiere controlar su cinética a las 2-4 semanas. Tener en cuenta también el límite superior normal del laboratorio referenciado.

Las altas concentraciones de B12 estimulan la síntesis de haptocorrina que tiene mayor afinidad que la transcobalamina II (TCB II), que es la fracción biológicamente activa, por la vitamina B12. De esta manera condiciona una deficiencia funcional (solicitar homocisteína y ácido metilmalónico). En los tumores la elevación es secundaria a la alteración de la integridad del ADN, secundario al metabolismo anómalo de la cobalamina siendo un marcador de mal pronóstico y de mortalidad. Hay aumento de la síntesis de TCB II. El algoritmo cita en orden de frecuencia los tumores que más frecuentemente se asocian a esta alteración. El BCI (B12 x proteína C reactiva) es un predictor de mortalidad en los tumores que se encuentran en los cuidados paliativos. Hay estudios que citan que valores mayores a 40000 presentan una mortalidad del 90% a los tres meses y cuando es menor a 10000 del 50%. Incluyendo las neoplasias hematológicas los tumores representan el 7% de las causas de hipervitaminemia. Es muy frecuente en la leucemia mieloide crónica y policitemia vera. Entre los S. linfoproliferativos, poco frecuentes, destaca el mieloma múltiple. Dentro de las leucemias agudas es más frecuente en leucemia mieloide aguda.

En patología infecciosa, inmunológica y hepática se expresa como reactante de fase aguda. En las hepatopatías se produce una liberación de los depósitos hepáticos de esta vitamina, hay una disminución de la captación hepática de las células endoteliales y en la enfermedad renal se vincula a la disminución del filtrado glomerular y a la acumulación de TCB II. Investigar sobre administración exógena de esta vitamina. La reposición de B12, principalmente por vía parenteral, puede generar autoanticuerpos contra la TCB II y disminuir su aclaramiento. Cuando no se encuentra una causa reanalizar en 3 a 6 meses. Hay una fuerte asociación con el alcohol y el tabaco.

Hay citas bibliográficas que relacionan la hipervitaminemia B12 como predictor de mortalidad por todas las causas en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrar-Ahmad Zulfiqar, Emmanuel Andres, Villalba Noel Lorenzo. Hipervitaminosis B12. Nuestra experiencia y una revisión. MEDICINA (Buenos Aires) 2019; 79: 391-396
2. Molina Pimienta J, Rondón Carvajal L, Salgado Sanchez JC. Concentraciones elevadas de vitamina B12: ¿cómo interpretarlas? Univ. Med. 2022; 63 (1): 1-11
3. García Rodríguez AM, Sánchez Velasco MJ, Fernández García N, Garrote Adrado JA. Hipervitaminosis B12: reactante y biomarcador en cáncer. Aten Prim Pract 2019; 1 (3): 45-49
4. Sánchez Duque JA, Arce-Villalobos LR, Erazo -Muñoz MC, Santa-Suaza M. Hipervitaminosis B12: una mirada desde la atención primaria. Medicina de Familia. SEMERGEN 47 2021: e3-e4

PROGRAMA DE EVALUACIÓN

FORMACIÓN CONTINUA EN MEDICINA INTERNA

EL PROGRAMA DE EVALUACIÓN COMPRENDE UNA SERIE DE 30 PREGUNTAS SOBRE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS EN CADA NÚMERO DE LA REVISTA.

CADA PREGUNTA TIENE 3 RESPUESTAS POSIBLES, SIGUIENDO EL SISTEMA DE OPCIONES MÚLTIPLES O DE V-F.

POR CADA NÚMERO SE OTORGARÁN CRÉDITOS PROPORCIONALES AL NÚMERO DE RESPUESTAS APROBADAS, QUE LE PERMITIRÁ OBTENER PUNTAJE PARA LA RECERTIFICACIÓN EN LA ESPECIALIDAD O SERVIRÁ COMO ANTECEDENTE DE SU FORMACIÓN PROFESIONAL EN MEDICINA INTERNA.

ENVÍE EL “CUPÓN RESPUESTA” AL APARTADO ESPECIAL DE LA SOCIEDAD QUE FIGURA CON FRANQUEO PAGADO EN EL MISMO CUPÓN O POR E-MAIL A medicina@smiba.org.ar O smiba@fibertel.com.ar. LA FECHA LÍMITE PARA LA RECEPCIÓN DE LOS CUPONES CORRESPONDIENTES AL N° 1 VOLUMEN 20 SERÁ EL 30/06/2024.

LOS MÉDICOS QUE CONTESTEN LA EVALUACIÓN RECIBIRÁN POR CORREO LA CALIFICACIÓN OBTENIDA Y LAS CLAVES DE CORRECCIÓN.



SOCIEDAD
DE MEDICINA INTERNA
DE BUENOS AIRES

01

EN RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA, SEÑALE LA OPCIÓN CORRECTA

- A Afecta mayormente a mujeres de mediana edad
- B Afecta a hombres y mujeres en igual proporción
- C Es más común en países en vías de desarrollo

02

CARACTERIZA AL SFC

- A Fatiga de más de 6 meses que no mejora con el reposo
- B Las artralgias y mialgias son el síntoma patognómico de esta enfermedad
- C La fatiga no empeora con el esfuerzo de tipo mental

03

SEÑALE LA OPCIÓN INCORRECTA RESPECTO A LOS CRITERIOS MENORES PARA SFC

- A Adenopatías cervicales o axilares dolorosas
- B Alteración de la concentración o de la memoria
- C Diarrea intermitente de más de 6 meses de evolución

04

NO ES UN CRITERIO MAYOR PARA SFC

- A Adenopatías axilares o cervicales dolorosas
- B Fatiga persistente de más de 6 meses inexplicada, que no mejora con el descanso
- C Fatiga intermitente de más de 6 meses, que no mejora con el descanso

05

SEÑALE EL TRATAMIENTO MÁS ADECUADO PARA EL SFC

- A Antidepresivos + Aines + psicoterapia + ejercicio de intensidad moderada
- B Tratamiento sintomático individualizado para cada paciente
- C Son de elección las benzodiazepinas en pacientes con trastornos del sueño

06

CUÁL DE LOS SIGUIENTES CONCEPTOS ES ERRÓNEO

- A La edad de inicio de los síntomas de DCB es alrededor de los 60 años
- B Pertenece al grupo de taupatías
- C Es una patología neurodegenerativa progresiva con síntomas de parkinsonismo simétrico

07

QUÉ PATOLOGÍA NO PERTENECE AL SCB

- A Parálisis supranuclear
- B DCB
- C Corea de Huntington

08

LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DCB RESULTAN DE

- A Un compromiso cortical y de los núcleos de la base.
- B Una lesión degenerativa frontal
- C Proceso de plegado de proteína tau en sistema extrapiramidal

09

QUÉ DATO NO SE CONSIDERA PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DCB

- A Tiempo de evolución
- B Edad e historia familiar
- C Sexo y raza

10

QUÉ ELEMENTO ES INCORRECTO PARA HACER DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DCB Y PSP

- A En la PSP hay buena respuesta a la L-dopa
- B En la PSP hay parálisis de la mirada conjugada
- C En PSP hay parkinsonismo generalmente simétrico

11

EN RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO DE DCB

- A La expectativa de vida estimada es de 6.6 años
- B Conservan funciones cognitivas
- C Empeora el pronóstico si se asocia a bradicinesia bilateral

12

CUÁLES SON TERAPÉUTICAS EFECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE DCB

- A Cirugía de estimulación cerebral profunda
- B Fisioterapia y marcha
- C Terapia fonoaudiológica

13

QUÉ ESCALAS O EVALUACIONES RESULTAN ÚTILES EN PACIENTES CON DCB

- A Cortical Basal ganglia Functional Scale
- B Experiencias de la vida diaria
- C Mini nutritional assessment

14

QUÉ ETIOLOGÍA NO SE VINCULA AL SCB

- A Enfermedades genéticas
- B Enfermedades neurodegenerativas
- C Infecciones

15

QUÉ AFIRMACIÓN NO ES CORRECTA EN RELACIÓN A DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE EP Y DCB

- A En ambos hay temblor de reposo de baja frecuencia
- B Comparten síntomas no motores
- C En DCB hay falta de respuesta terapéutica a un ciclo de L-dopa

16

CUÁL ES EL FENOTIPO PREVALENTE EN ERGE

- A Esofagitis erosiva
- B Esófago de Barrett
- C ERGE no erosiva

17

CUÁL DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS ES PROPIA DEL DEXLANZOPRAZOL

- A Es primera línea en tratamiento de ERGE
- B No requiere ser tomado 30-60 minutos antes de la ingesta de alimentos
- C No resulta de utilidad en el esófago de Barrett

18

LA INCIDENCIA DE RESOLUCIÓN COMPLETA EN TRATAMIENTO DE ERGE CON DEXLANZOPRAZOL FUE DEL

- A 68.4%
- B 74.2%
- C 19.7%

19

SOBRE QUÉ SÍNTOMAS SE VIERON BUENOS RESULTADOS CON EL DEXLANZOPRAZOL

- A Pirosis
- B Regurgitación
- C A y B

20

EL TRATAMIENTO CON DEXLANZOPRAZOL RESPONDE AL ESQUEMA

- A 4 semanas de tratamiento y control en la semana 20
- B 4 semanas de tratamiento y control en la semana 12, 16, 20 y 24
- C 8 semanas de tratamiento y control en la semana 12, 16, 20 y 24

21

CUÁL DE LAS SIGUIENTES ENTIDADES **NO** CONFORMA EL ESPECTRO DE SÍNDROME DE ASIA

- A Siliconosis
- B Sind. de miofascitis macrofagica
- C Esclerosis múltiple

22

CUÁLES DE LAS SIGUIENTES **NO** SE ENCUENTRAN ENTRE LAS SUSTANCIAS DESENCADENANTES DEL SIND. DE ASIA

- A Azufre y sulfatos
- B Silicona, colágeno y Ac. Hialurónico
- C Adyuvante tipo Freund y sales de aluminio

23

SE CONSIDERA UN FACTOR DE RIESGO PARA EL SIND. DE ASIA

- A Individuos con los HLA DRB1, DQB1, DQA1 0102, DQ2, DRW 53
- B Individuos con receptores de reconocimiento de patrones tipo DAMPS
- C A y B

24

CUÁL ES EL HALLAZGO ANATOMOPATOLÓGICO QUE CARACTERIZA AL SIND. DE ASIA

- A Infiltración de eosinófilos
- B Granuloma no caseificante tipo sarcoidótico
- C Rosetas

25

CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE EL SIND. DE ASIA Y LAS ENF. DEL TEJIDO CONECTIVO

- A Pacientes con enf. del tejido conectivo tienen mayor riesgo de desarrollar Sind. de ASIA
- B El Sind. de ASIA puede desencadenar una enf. del tejido conectivo
- C A y B

26

SEÑALE V O F EN LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES SOBRE HIPERVITAMINEMIA B12

- A Puede ocurrir resolución espontánea
- B Las altas concentraciones estimulan la síntesis de haptocorrina
- C Se cita como predictor de mortalidad por todas las causas en la población general

27

ENTRE LOS SMPC EL QUE MÁS FRECUENTEMENTE SE ASOCIA A HIPERVITAMINEMIA B12 ES

- A Trombocitosis esencial
- B Leucemia mieloide crónica
- C Mielofibrosis idiopática

28

ES CIERTO SOBRE LA HIPERVITAMINEMIA B12

- A Es frecuente en leucemia linfocítica aguda
- B Es un predictor de mal pronóstico en tumores sólidos
- C Es menos frecuente que la deficiencia de B12

29

CUÁL ES LA FRACCIÓN BIOLÓGICAMENTE ACTIVA DE LA VITAMINA B12

- A Vit B12-TC II
- B Vit B12-TC I
- C Vit B12-TC III

30

ENTRE LOS TUMORES SÓLIDOS EL QUE MENOS FRECUENTEMENTE SE ASOCIA A HIPERVITAMINEMIA B12 ES

- A Hepatocarcinoma
- B Mts. Hepáticas
- C Cáncer de páncreas

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>
C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>
C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>
B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>
C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>

DOBLE AQUI _____

ENVIE ESTAS RESPUESTAS Y DATOS PERSONALES

NOMBRES Y APELLIDO _____ MATRÍCULA _____ ESPECIALIDAD _____

DIRECCIÓN _____

LOCALIDAD _____ CP _____ Doc. IDENT. _____

OBSERVACIONES _____

_____ DE _____ DE 2024



SOCIEDAD
DE MEDICINA INTERNA
DE BUENOS AIRES

FIRMA

RESPUESTAS POSTALES PAGADAS

**FRANQUEO SERA PAGADO
POR EL DESTINATARIO**



SOCIEDAD DE MEDICINA
INTERNA DE BUENOS AIRES

APARTADO ESPECIAL Nº 104
C.P. 1000 - BUENOS AIRES

► Instrucciones a los autores

Normas y requisitos para la publicación de trabajos

1. LOS AUTORES DEBERÁN ENVIAR SU MANUSCRITO A SMIBA@FIBERTEL.COM.AR CON LA REFERENCIA: “TRABAJO PARA EVALUACIÓN RE-VISTA DE MEDICINA INTERNA”

2. SE DEBERÁ ADJUNTAR UNA CARTA DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO CON LA FIRMA DE TODOS LOS AUTORES EXPRESANDO SU VOLUNTAD DE PUBLICARLO, CON NOMBRE, APELLIDO, DIRECCIÓN Y TELÉFONO. ASIMISMO SI HUBIERE INFORMACIÓN SOBRE LA IDENTIFICACIÓN DE UN PACIENTE Y/O FOTOGRAFÍAS QUE REVELARAN LA MISMA SE REQUERIRÁ EL CONSENTIMIENTO ESCRITO DEL MISMO. LAS CARTAS DEBEN ESTAR ESCANEADAS.

3. EL TRABAJO DEBE SER INÉDITO, ESCRITO EN CASTELLANO, COMO DOCUMENTO DE WORD, A DOBLE ESPACIO, EN HOJAS TAMAÑO CARTA O A4, CON MÁRGENES DE AL MENOS 2.5 CM. TODAS LAS HOJAS SE NUMERARÁN EN EL ÁNGULO SUPERIOR DERECHO. FUENTE ARIAL 10.

4. LA EXTENSIÓN DE LOS TRABAJOS DEBERÁ AJUSTARSE A:

⊙EDITORIAL (SOLICITADO POR EL COMITÉ A UN PROFESIONAL): EXTENSIÓN MÁXIMA: 3 PÁGINAS.

⊙TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN Y EXPERIENCIAS CLÍNICAS: EXTENSIÓN MÁXIMA: 15 PÁGINAS. SE ADMITIRÁN HASTA 6 FIGURAS ENTRE FOTOGRAFÍAS Y GRÁFICAS Y 6 TABLAS.

⊙ARTÍCULOS DE REVISIÓN: EXTENSIÓN MÁXIMA: 12 PÁGINAS, HASTA 4 FIGURAS Y 4 TABLAS.

⊙CASO CLÍNICO: EXTENSIÓN MÁXIMA: 8 PÁGINAS, HASTA 2 TABLAS Y 2 FIGURAS.

⊙CARTAS DE LECTORES: EXTENSIÓN MÁXIMA: 3 PÁGINAS, 1 TABLA Ó FIGURA.

5. EL ORDEN DE CADA TRABAJO SERÁ EL SIGUIENTE (CADA SECCIÓN DEBE COMENZAR EN UNA NUEVA PÁGINA):

A) PÁGINA DEL TÍTULO

⊙TÍTULO DEL ARTÍCULO, CONCISO PERO INFORMATIVO SOBRE EL CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN. EN CASTELLANO E INGLÉS.

⊙APELLIDO Y NOMBRE DE LOS AUTORES.

⊙NOMBRE DEL DEPARTAMENTO, SERVICIO E INSTITUCIÓN A LA QUE EL TRABAJO DEBE SER ATRIBUIDO.

⊙NOMBRE Y DIRECCIÓN ELECTRÓNICA DEL AUTOR CON QUIEN ESTABLECER CORRESPONDENCIA.

⊙LAS REFERENCIAS A LOS CARGOS DE LOS AUTORES FIGURARÁN CON EL MAYOR TÍTULO ACADÉMICO AL PIE DE LA PÁGINA.

B) RESUMEN

DEBE HACER REFERENCIA AL PROPÓSITO DEL ESTUDIO O INVESTIGACIÓN, MATERIAL Y MÉTODO UTILIZADO, RESULTADOS OBTENIDOS Y PRINCIPALES CONCLUSIONES.

EN CASTELLANO E INGLÉS, DE NO MÁS DE 150 PALABRAS PARA LOS RESÚMENES NO ESTRUCTURADOS Y DE NO MÁS DE 250 PARA LOS ESTRUCTURADOS.

A CONTINUACIÓN 3 A 10 PALABRAS CLAVES PARA LA BÚSQUEDA DEL ARTÍCULO.

C) LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN Y LAS EXPERIENCIAS CLÍNICAS DEBEN DIVIDIRSE EN SECCIONES (INTRODUCCIÓN -MATERIAL Y MÉTODO - RESULTADOS - DISCUSIÓN). OTROS TIPOS DE ARTÍCULOS, COMO LOS “CASOS CLÍNICOS” Y “ARTÍCULOS DE REVISIÓN” PUEDEN ACOMODARSE MEJOR A OTROS FORMATOS QUE SEAN APROBADOS POR LOS EDITORES.

⊙INTRODUCCIÓN:

EXPONGA EL PROPÓSITO DEL ARTÍCULO Y RESUMA LA RACIONALIDAD DEL ESTUDIO U OBSERVACIÓN.

⊙MATERIAL Y MÉTODO:

DESCRIBA CLARAMENTE LA SELECCIÓN DE LOS SUJETOS QUE HA OBSERVADO O CON QUIENES HA EXPERIMENTADO (PACIENTES, ANIMALES DE LABORATORIO, INCLUYENDO LOS CONTROLES). IDENTIFIQUE LOS MÉTODOS, APARATOS (CON EL NOMBRE DEL FABRICANTE Y LA DIRECCIÓN ENTRE PARÉNTESIS) Y LOS PROCEDIMIENTOS USADOS CON SUFICIENTE DETALLE PARA QUE PERMITA A OTROS AUTORES REPRODUCIR EL TRABAJO.

CUANDO UTILICE MÉTODOS BIEN ESTABLECIDOS DE USO FRECUENTE (INCLUSO LOS ESTADÍSTICOS) NÓMBRELOS CON SUS RESPECTIVAS REFERENCIAS; CUANDO ÉSTOS HAYAN SIDO PUBLICADOS, PERO NO SE CONOZCAN BIEN, AGREGUE UNA BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS MISMOS. SI LOS MÉTODOS SON NUEVOS O APLICÓ MODIFICACIONES A MÉTODOS ESTABLECIDOS, DESCRÍBALOS CON PRECISIÓN, JUSTIFIQUE SU EMPLEO Y ENUNCIE SUS LIMITACIONES.

CUANDO COMUNIQUE EXPERIENCIAS CON PERSONAS INDIQUE SI LOS PROCEDIMIENTOS SEGUIDOS ESTABAN DE ACUERDO CON LAS REGLAS ÉTICAS DEL COMITÉ DE EXPERIMENTACIÓN HUMANA DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE HIZO EL EXPERIMENTO, O DE ACUERDO CON LA DECLARACIÓN DE HELSINKI DE 1975. IDENTIFIQUE CON PRECISIÓN TODAS LAS DROGAS EMPLEADAS, INCLUYENDO LOS NOMBRES GENÉRICOS, DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. NO USE LOS NOMBRES DE PACIENTES, INICIALES O NÚMERO DE REGISTRO DEL HOSPITAL.

INCLUYA EL NÚMERO DE OBSERVACIONES Y EL SIGNIFICADO ESTADÍSTICO DE LOS HALLAZGOS CUANDO CORRESPONDA. DESCRIBA LOS ANÁLISIS ESTADÍSTICOS, LAS DERIVACIONES MATEMÁTICAS.

⊙RESULTADOS:

PRESENTE LOS RESULTADOS EN SECUENCIA LÓGICA EN EL TEXTO, TABLAS E ILUSTRACIONES. NO REPITA EN EL TEXTO TODOS LOS DATOS QUE ESTÁN EN LAS TABLAS Y/O ILUSTRACIONES, PONGA ÉNFASIS O RESUMA SOLAMENTE LAS OBSERVACIONES IMPORTANTES.

⊙DISCUSIÓN:

ENFATICE LOS ASPECTOS NUEVOS E IMPORTANTES DEL ESTUDIO Y LAS CONCLUSIONES QUE SURGEN DE ÉL. NO REPITA EN DETALLE LOS DATOS QUE FIGURAN EN RESULTADOS. INCLUYA EN DISCUSIÓN LA IMPLICANCIA DE LOS HALLAZGOS Y SUS LIMITACIONES Y RELATE LAS OBSERVACIONES DE OTROS ESTUDIOS RELEVANTES. RELACIONE LAS CONCLUSIONES CON LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO, PERO EVITE CONCLUSIONES QUE NO ESTÉN COMPLETAMENTE APOYADAS POR SUS HALLAZGOS.

EVITE ARGUMENTAR QUE EL TRABAJO NO HA SIDO COMPLETADO. PLANTEE NUEVAS HIPÓTESIS CUANDO CORRESPONDA, PERO ACLARE QUE SON SÓLO HIPÓTESIS. LAS RECOMENDACIONES, SI SON ADECUADAS, DEBEN INCLUIRSE.

☉ **AGRADECIMIENTOS:**

AGRADEZCA SOLAMENTE A LAS PERSONAS E INSTITUCIONES QUE HAN HECHO CONTRIBUCIONES SUSTANCIALES AL ESTUDIO.

☉ **FINANCIAMIENTO:**

INCLUYA SI EXISTE O NO FINANCIAMIENTO DEL TRABAJO Y EL ORIGEN DEL MISMO

☉ **CONFLICTO DE INTERÉS:**

DEBERÁN LOS AUTORES DECLARAR SI TIENEN O NO ALGÚN CONFLICTO DE INTERÉS

D) BIBLIOGRAFÍA

LAS CITAS BIBLIOGRÁFICAS DEBEN MENCIONARSE EN EL ORDEN EN QUE SE LAS MENCIONA POR PRIMERA VEZ EN EL TEXTO, MEDIANTE NUMERALES ARÁBIGOS COLOCADOS ENTRE PARÉNTESIS AL FINAL DE LA FRASE O PÁRRAFO EN QUE SE LAS ALUDE. LAS REFERENCIAS QUE SEAN CITADAS ÚNICAMENTE EN LAS TABLAS O EN LAS LEYENDAS DE LAS FIGURAS DEBEN NUMERARSE EN LA SECUENCIA QUE CORRESPONDA A LA PRIMERA VEZ QUE SE CITEN DICHAS TABLAS O FIGURAS EN EL TEXTO. LOS TRABAJOS ACEPTADOS POR UNA REVISTA, PERO AÚN EN TRÁMITE DE PUBLICACIÓN, DEBEN ANOTARSE AGREGANDO A CONTINUACIÓN DEL NOMBRE DE LA REVISTA “(EN PRENDA)”. LOS TRABAJOS ENVIADOS A PUBLICACIÓN, PERO TODAVÍA NO ACEPTADOS OFICIALMENTE, PUEDEN SER CITADOS EN EL TEXTO (ENTRE PARÉNTESIS) COMO “OBSERVACIONES NO PUBLICADAS”, PERO NO DEBEN UBICARSE ENTRE LAS REFERENCIAS.

SE DEBE SEGUIR EL SIGUIENTE ORDEN: ARTÍCULOS EN REVISTAS: APELLIDO E INICIAL DEL NOMBRE DEL O LOS AUTORES.

MENCIONE TODOS LOS AUTORES CUANDO SEAN 6 Ó MENOS, SI SON 7 Ó MÁS, COLOQUE LOS 6 PRIMEROS Y AGREGUE “ET AL” O “Y COLS” SI LA PUBLICACIÓN ES EN ESPAÑOL.

A CONTINUACIÓN EL TÍTULO COMPLETO DEL ARTÍCULO.

NOMBRE DE LA REVISTA EN QUE APARECIÓ (ABREVIADO SEGÚN EL INDEX MÉDICUS) AÑO DE PUBLICACIÓN; VOLUMEN DE LA REVISTA: PÁGINA INICIAL Y FINAL DEL ARTÍCULO.

EN LIBROS: APELLIDO E INICIAL DEL NOMBRE DEL O LOS AUTORES. TÍTULO DEL LIBRO. EDICIÓN. CIUDAD Y PAÍS: CASA EDITORA; AÑO DE PUBLICACIÓN. SI ES CAPÍTULO DE UN LIBRO: AUTORES. TÍTULO DEL CAPÍTULO.

“EN...” (TODAS LAS REFERENCIAS DEL LIBRO). PÁGINA INICIAL Y FINAL DEL CAPÍTULO. MATERIAL ELECTRÓNICO: COMO EN ARTÍCULOS EN REVISTAS INDICANDO LA DIRECCIÓN DE LA PÁGINA WEB DE PROCEDENCIA DEL TRABAJO.

LOS AUTORES SON RESPONSABLES DE LA EXACTITUD DE SUS REFERENCIAS.

6. MATERIAL ILUSTRATIVO TABLAS: PRESENTE CADA TABLA EN HOJAS APARTE, SEPARANDO SUS LÍNEAS CON DOBLE ESPACIO. NUMERE LAS TABLAS EN ORDEN CONSECUTIVO Y ASÍGNELES UN TÍTULO QUE EXPLIQUE SU CONTENIDO (TÍTULO DE LA TABLA).

SOBRE CADA COLUMNA COLOQUE UN ENCABEZAMIENTO CORTO O ABREVIADO. SEPARE CON LÍNEAS HORIZONTALES SOLAMENTE LOS ENCABEZAMIENTOS DE LAS COLUMNAS Y LOS TÍTULOS GENERALES. LAS COLUMNAS DE DATOS DEBEN SEPARARSE POR ESPACIOS Y NO POR LÍNEAS VERTICALES. CUANDO SE REQUIERAN NOTAS ACLARATORIAS, AGRÉGUelas AL PIE DE LA TABLA. USE NOTAS ACLARATORIAS PARA TODAS LAS ABREVIATURAS NO ESTÁNDAR. CITE CADA TABLA EN SU ORDEN CONSECUTIVO DE MENCIÓN EN EL TEXTO DE TRABAJO.

FIGURAS: DENOMINE “FIGURA” A CUALQUIER ILUSTRACIÓN QUE NO SEA TABLA (EJS: GRÁFICOS, RADIOGRAFÍAS, ELECTROCARDIOGRAMAS, ECOGRAFÍAS, ETC.). PARA LOS GRÁFICOS EMPLEAR UN PROGRAMA INFORMÁTICO ADECUADO. EN LAS FOTOGRAFÍAS LAS LETRAS, NÚMEROS, FLECHAS O SÍMBOLOS DEBEN VERSE CLAROS Y NÍTIDOS Y DEBEN TENER UN TAMAÑO SUFICIENTE COMO PARA SEGUIR SIENDO LEGIBLES CUANDO LA FIGURA SE REDUZCA DE TAMAÑO EN LA PUBLICACIÓN.

SUS TÍTULOS Y LEYENDAS DEBEN APARECER EN LA FOTOGRAFÍA, QUE SE INCLUIRÁN EN HOJA APARTE, PARA SER COMPUESTOS POR LA IMPRENTA. LOS SÍMBOLOS, FLECHAS O LETRAS EMPLEADAS EN LAS FOTOGRAFÍAS DE PREPARACIONES MICROSCÓPICAS DEBEN TENER TAMAÑO Y CONTRASTE SUFICIENTE PARA DISTINGUIRSE DE SU ENTORNO, INDICANDO MÉTODOS DE TINCIÓN EMPLEADOS Y AMPLIACIÓN REALIZADA. CITE CADA FIGURA EN EL TEXTO, EN ORDEN CONSECUTIVO.

SI UNA FIGURA REPRODUCE MATERIAL YA PUBLICADO, INDIQUE SU FUENTE DE ORIGEN Y OBTENGA PERMISO ESCRITO DEL AUTOR Y DEL EDITOR ORIGINAL PARA REPRODUCIRLA EN SU TRABAJO. LAS FOTOGRAFÍAS DE PACIENTES DEBEN CUBRIR PARTE(S) DEL ROSTRO PARA PROTEGER SU ANONIMATO. A MENOS QUE SEA ESENCIAL PARA LOS PROPÓSITOS CIENTÍFICOS EN CUYO CASO SE ADJUNTARÁ CONSENTIMIENTO INFOR-

MADO DEL PACIENTE, PADRE O TUTOR PARA SU PUBLICACIÓN.

7. LA DIRECCIÓN DE LA REVISTA ASIGNARÁ EL MANUSCRITO A DOS MIEMBROS DEL COMITÉ DE ARBITRAJE PARA SU REVISIÓN POR PARES, PUDIENDO EL TRABAJO SER APROBADO, RECHAZADO O SOLICITAR CAMBIOS DE CORRECCIÓN AL O A LOS AUTORES. LOS COMENTARIOS DE LOS EVALUADORES SERÁ ANÓNIMOS.

LA DIRECCIÓN DE LA REVISTA PODRÁ REALIZAR CORRECCIONES GRAMATICALES QUE NO IMPLIQUEN UN CAMBIO CONCEPTUAL DEL ORIGINAL CUANDO LO CONSIDERE NECESARIO.

8. LA REVISTA DE LA SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DE BUENOS AIRES NO SE RESPONSABILIZA POR LAS APRECIACIONES, COMENTARIOS Y/O AFIRMACIONES MANIFESTADAS POR LOS AUTORES DE SUS TRABAJOS.

LAS PRESENTES NORMAS ESTÁN DE ACUERDO CON LOS REQUERIMIENTOS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS SOMETIDOS A REVISTAS BIOMÉDICAS, ESTABLECIDOS POR EL INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS.

TRANSMISIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR SE INCLUIRÁ CON EL MANUSCRITO UNA CARTA FIRMADA POR TODOS LOS AUTORES, CONTENIENDO EL SIGUIENTE PÁRRAFO. “EL/LOS ABAJO FIRMANTE/S TRANSFIERE/N TODOS LOS DERECHOS DE AUTOR A LA REVISTA, QUE SERÁ PROPIETARIA DE TODO EL MATERIAL REMITIDO PARA PUBLICACIÓN”. ESTA CESIÓN TENDRÁ VALIDEZ EN EL CASO DE QUE EL TRABAJO FUERA PUBLICADO POR LA REVISTA. NO SE PODRÁ REPRODUCIR NINGÚN MATERIAL PUBLICADO EN LA REVISTA SIN AUTORIZACIÓN

**Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires**

Libertad 1173 PB "C" (1012) - Ciudad de Buenos Aires - República Argentina

Telefax: (54-11) 4815-0312 (54-11) 4811-8050

email: medicina@smiba.org.ar - http://www.smiba.org.ar/



Talleres DE MEDICINA INTERNA 2024

Talleres Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires Jueves 18:30 a 20:00 hs

Coordinadoras Dra. Viviana Falasco / Dra. Graciela Fernández**Abril. Módulo Medicina Crítica.****Coordinador: Dr. Hugo Sprinsky****4/4:** Insuficiencia Cardíaca. Diagnóstico y Tratamiento. Dr. Alfredo Hirschson**11/4:** Nuevos conceptos sobre sepsis.

Dr. Maximiliano Villegas

18/4: Hiper e hiponatremias. Dr. Martin Deheza**25/4:** Fibrilación auricular. Dr. Hugo Sprinsky**Mayo. Módulo de Reumatología.****Coordinadora: Dra. Anastasia Secco****2/5:** Novedades en LES. Dra. Vanesa Bejarano**9/5:** Novedades en Esclerodermia.

Dra. Natalia Tamborenea

16/5: Qué hay de nuevo en Espondiloartritis.

Dra. Julieta Morbiducci

23/5: Artritis Reumatoide. Dra. Aixa Merce**30/5:** Síndrome de Sjögren. Novedades.

Dra. Anastasia Secco

Junio. Módulo de Psiquiatría.**Coordinador: Dr. Facundo Moscardi****7/6:** Conceptos Básicos de las principales psicopatologías de pacientes internados (Psicosis- Neurosis- Trastornos de la personalidad). Parte I**14/6:** Conceptos Básicos de las principales psicopatologías de pacientes internados (Psicosis- Neurosis- Trastornos de la personalidad). Parte II**27/6:** Psicofarmacología básica para el médico internista**Julio. Módulo de Clínica Médica.****Coordinadora: Dra. Silvia Falasco****4/7:** Identificación de género. Dr. Mauricio Meccio**11/7:** Cambio climático y salud. Dra. Silvia Falasco**18/7:** Tips para el internista en artritis.

Dra. Viviana Falasco

25/7: Factores de riesgo cardiovascular no convencionales en la mujer. Dra. Silvia Falasco**Agosto. Módulo de Diagnóstico por Imágenes.****Coordinadora: Dra. Patricia Carrascosa****Septiembre. Módulo de Nefrología.****Coordinador: Dr. Luis María Gutiérrez****5/9:** IRA-AKIN. Dr. Luis María Gutiérrez**12/9:** ERC. Dr. Luis María Gutiérrez**19/9:** Enfermedades glomerulares. Dra. Alina Martin**26/9:** Litiasis renal Dra. Alina Martin**Octubre. Módulo de Nutrición.****Coordinadora: Dra. Margarita Gaset****3/10:** Nutrición, generalidades. Dra. Margarita Gaset**10/10:** Nutrición y ejercicio. Dra. Margarita Gaset**17/10:** Nutrición y situaciones especiales.

Dra. Margarita Gaset

24/10: Nutrición en el geronte. Dra. Andrea Cassi**31/10:** Síndrome metabólico. Dra. Andrea Cassi**Noviembre Módulo de Toxicología.****Coordinador: Dr. Carlos Damin****Informes e inscripción al tel: 4815-0312 / 4811-8050 de 14 a 19 horas**

E-mail: smiba@fibertel.com.a r/ medicina@smiba.org.ar

Aranceles: Socios de SMIBA: sin cargo / No socios: \$ 30.000 por módulo

Se otorgan 30 créditos por Módulo para la Recertificación.

Días y horarios: Jueves de 18.30 a 20 horas en forma virtual

Jornadas Científicas
Internacionales de la
**Sociedad de Medicina
Interna de Buenos Aires**
SMIBA 2024

29-30 de Septiembre y 1º de Octubre 2024

CURSO UNIVERSITARIO TRIENAL DE CLÍNICA MÉDICA - MEDICINA INTERNASociedad de Medicina Interna de Buenos Aires- Asociación Médica Argentina-
Fundación H.A. BARCELÓ. Facultad de Medicina**Comité Docente SMIBA**

Directores: Dr. Roberto Reussi / Dr. Miguel Ángel Falasco

Subdirectores: Dr. Jorge Mercado / Dra. Viviana Falasco

Secretarios: Dr. Rodolfo Bado / Dra. Silvia Falasco

Vocales: Dr. Rodolfo Maino / Dr. Federico Marongiu / Dra. Ana Matilde Israel

Miembros Honorarios: Dr. Florencio Olmos / Dr. Oscar Canteli

Duración del Curso

La duración del Curso es de tres años, con una evaluación final al término del primer año, otra al término del segundo año y otra evaluación al término del tercer año. Además, se realizarán evaluaciones periódicas. El Curso se dicta todos los martes desde Abril hasta Noviembre entre las 17 y las 20.30 horas. Los alumnos deberán concurrir además a todas las reuniones científicas de la Sociedad de Medicina Interna de Bs. As. (Congresos, Jornadas, etc).

Certificado

- El certificado oficial de Médico Especialista en Medicina Interna se entregará a quienes hayan completado el curso y tengan una antigüedad mínima de 5 años como médicos.
- Asimismo, debido a disposiciones del Ministerio de Salud de la Nación le solicitamos presenten la constancia que acredite que han asistido a un Servicio de Clínica en los últimos tres años (para alumnos argentinos) y la constancia que acredite que han asistido a un Servicio de Clínica en los últimos tres años + Convalidación del título de Médico en Argentina (para alumnos extranjeros).

CURSO ONLINE DE PATOLOGÍA - AMBULATORIA DEL ADULTO MAYOR 2024**Directores:** Dr. Daniel Romano y Dr. Daniel Carnelli.**Apertura del Curso:** 1° de abril de 2024, con posibilidades de anotarse hasta el 30 de Junio de 2024.**Metodología:** Curso anual, compuesto por 9 módulos, una entrega mensual, los cuales serán publicados a través de la página web de SMIBA, durante todo el año lectivo. Evaluación al final de cada módulo.**Carga Horaria:** 200 horas**CURSO ONLINE DE EMERGENCIAS CLÍNICAS 2024****Coordinadores:** Dr. Daniel Romano y Dr. Daniel Carnelli.**Apertura del Curso:** 1° de abril de 2024. **Metodología:** Curso anual, compuesto por 9 módulos, una entrega mensual, los cuales serán publicados a través de la página web de SMIBA, durante todo el año lectivo. Evaluación al final de cada módulo.**Carga Horaria:** 200 horas**CURSO ONLINE DE CUIDADOS PALIATIVOS PARA EL INTERNISTA 2024****Coordinadora:** Dra. María de los Ángeles Dosso. **Secretario:** Dr. Daniel Romano**Metodología:** Curso anual, compuesto por 9 módulos, una entrega mensual, los cuales serán publicados a través de la página web de SMIBA, durante todo el año lectivo. Evaluación al final de cada módulo.**Carga Horaria:** 200 horas**Informes e inscripción al tel:** 4815-0312 / 4811-8050 de 14 a 19 horas.**E-mail:** smiba@fibertel.com.ar / medicina@smiba.org.ar