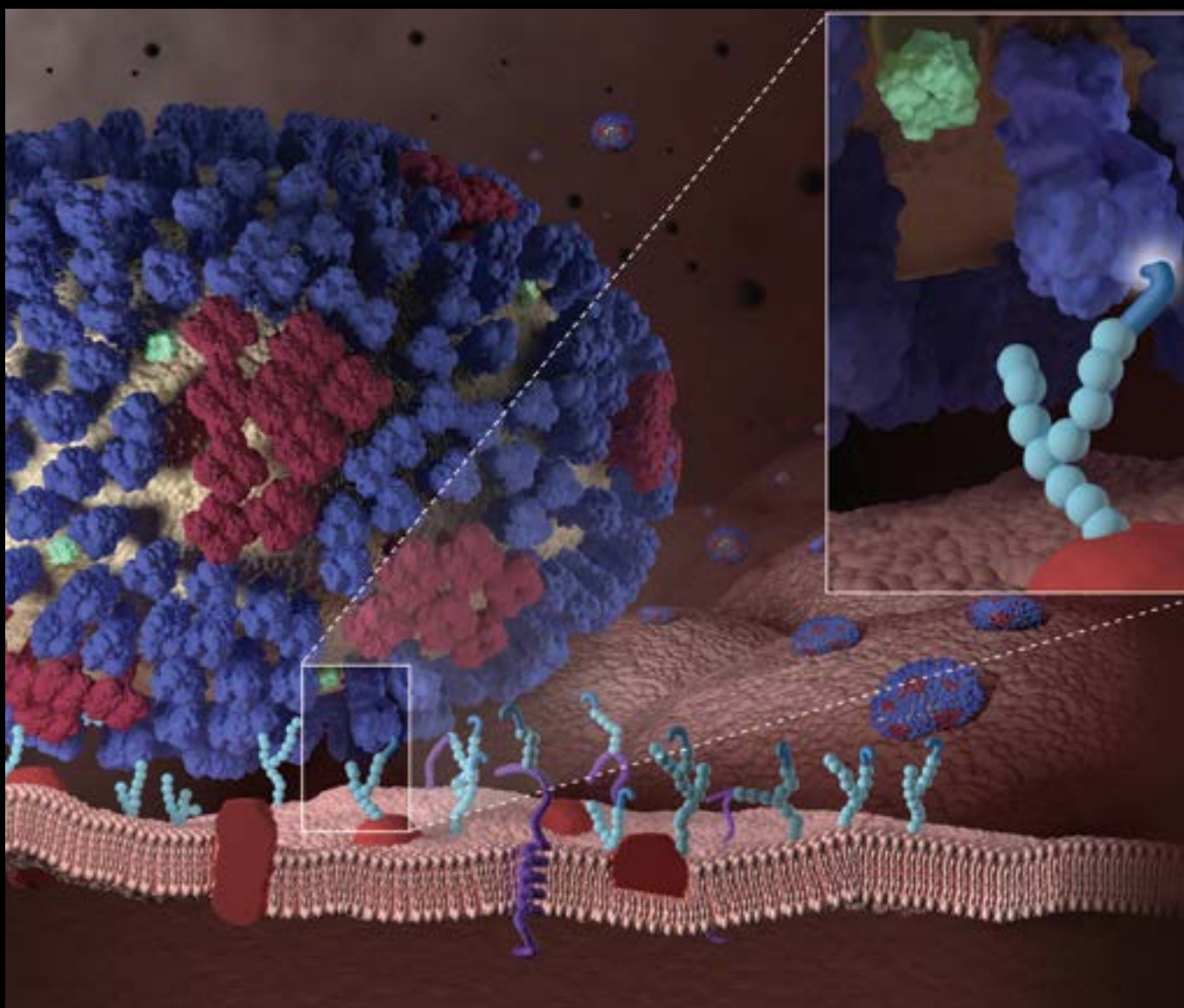


Interciencia

Revista Científica de la
Clínica Internacional

VOLUMEN 4 NÚMERO 3 JULIO - SEPTIEMBRE 2013



Índice

EDITORIAL

- **Editorial**
La Gerencia y la Ciencia
Alfredo Guerreros Benavides página 103

ARTÍCULO ORIGINAL

- **Alteraciones neuropsiquiátricas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson**
Nilton Custodio, Sheila Castro-Suárez, Eder Herrera-Pérez, David Lira, Rosa Montesinos, Erik Guevara-Silva, Liza Núñez del Prado, Nora Rojas página 105
- **Neuropsychiatric disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia associated with Parkinson's disease**
Nilton Custodio, Sheila Castro-Suárez, Eder Herrera-Pérez, David Lira, Rosa Montesinos, Erik Guevara-Silva, Liza Núñez del Prado, Nora Rojas página 113

CASO CLÍNICO

- **Feto evanescente, feto compreso, feto papiráceo**
Vanishing twin, fetus compresus, fetus papyraceous
Darío E. Vásquez Estela, Freddy H. Lanegra Maturrano página 121
- **Influenza A(H1N1), reporte de casos que presentaron complicación respiratoria severa, durante el período de invierno del año 2013**
Influenza A (H1N1), report of cases showing severe respiratory complication, during winter 2013
Alfredo Guerreros, Hernando Torres-Zevallos, Rafael R. Reaño, Martín Tarazona, Jorge Gómez página 126

SECCIÓN ESPECIAL: COMENTARIO FILOSÓFICO

- **Iatroética**
Raúl León-Barúa página 135
- **Iatroethics**
Raúl León-Barúa página 139
- **Factores emocionales en medicina**
Raúl León-Barúa página 144
- **Emotional factors in medicine**
Raúl León-Barúa página 150

FE DE ERRATAS página 156

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS EN LA REVISTA INTERCIENCIA



La Gerencia y la Ciencia

Alfredo Guerreros Benavides¹

El soporte económico-financiero de la investigación sin fines de lucro, la educación y la docencia médica, ha sido y continúa siendo, un tema espinoso. Soportar una publicación científica sin utilizarla como instrumento de marketing, es un evento casi heroico para realidades como la nuestra.

Por eso reconozco la valiente decisión de quienes nos apoyaron en el nacimiento de Interciencia®, no como elemento comunicador de hechos evanescentes, sino como reflejo de la búsqueda de la verdad científica para beneficio del paciente. Hasta hoy solo podíamos hablar de crecimiento, de mayores aportes, de expansión futura, de mayor proyección, y ¡ojalá pudiéramos seguir haciéndolo, es realmente un desafío: ciencia y gerencia.

Nos llena de satisfacción haber servido como vitrina para las investigaciones realizadas por nuestros colaboradores, y como impulso, para aquellos que han comenzado a investigar y publicar en otras revistas indizadas internacionalmente. Hemos recibido valiosos aportes de colegas que radican fuera del país, así como de excelentes y prestigiosos profesionales como el Dr. Raúl León Barúa, quien gracias a sus artículos, convierte a esta edición en un verdadero lujo.

Hoy exponemos casos clínicos relevantes, definiciones trascendentes, exposición del estado del arte en el manejo del día a día de una patología que nos golpeó duro en la última estación: la influenza, reflejo de que el esfuerzo interdisciplinario conduce al éxito final.

La demencia y la enfermedad de Parkinson, son siempre objeto de revisita en su manejo y diferenciación, y en esta edición, han sido abordados en un artículo de colección.

A pesar del viento en contra, los proyectos intrínsecamente fuertes siguen avanzando, todo depende de que ustedes, queridos lectores, sigan posando sus ojos y abriendo sus mentes a estas humildes páginas.

1. Unidad de Investigación y Docencia. Clínica Internacional. Lima, Perú"

Alteraciones neuropsiquiátricas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Nilton Custodio¹⁻³, Sheila Castro-Suarez⁴, Eder Herrera-Pérez^{1,5}, David Lira¹⁻³, Rosa Montesinos^{1,6}, Erik Guevara-Silva⁷, Liza Núñez del Prado⁸, Nora Rojas⁸.

RESUMEN

Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) son frecuentes en la enfermedad de Parkinson (EP), independientemente del estado cognitivo del paciente, pero son más frecuentes y severos en estadios avanzados de la enfermedad.

Objetivos: Conocer la frecuencia y tipo de SNP, mediante la aplicación de una escala de medición global en pacientes con EP. **Pacientes y métodos:** Prospectivamente se formaron tres grupos: 22 pacientes con diagnóstico de EP cognitivamente normales (EP-CN), 18 pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a EP (EP-DCL), y 23 pacientes con demencia asociada a EP (DEP). Siguiendo un ordenado protocolo, los individuos fueron sometidos a evaluaciones sucesivas de cribado, diagnóstico y tipo de deterioro cognitivo, luego de los cuales, fueron evaluados mediante el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). **Resultados:** Los síntomas más comunes en pacientes con EP-CN y EP-DCL, fueron: depresión (68,1 % y 66,6 % respectivamente), ansiedad (63,6 % y 66,6 % respectivamente) y apatía (45,5 % y 55,5 % respectivamente); mientras que en pacientes con DEP, los síntomas más comunes fueron: ansiedad (60,9 %), problemas del sueño (52,2 %) y apatía (47,8 %). **Conclusiones:** Depresión, apatía y ansiedad son los tres síntomas más comúnmente reportados en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP, con prevalencias para cada síntoma de aproximadamente 50 % de todos los casos (con excepción de depresión en DEP, presente en menos de la mitad de pacientes). Nuestro estudio llama la atención para analizar todo el espectro de las características conductuales en EP desde estadios tempranos.

Palabras clave: Cognición. Demencia. Enfermedad de Parkinson. Síntomas neuropsiquiátricos.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
4. Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.
5. Unidad de Proyectos de Investigación. Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.
6. Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
7. Departamento de Medicina. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.
8. Servicio de Neurología. Clínica Maison de Santé. Lima, Perú.

Cómo citar el artículo: Custodio N, Castro-Suarez S, Herrera-Pérez E, Lira D, Montesinos R, Guevara-Silva E, Núñez L, Rojas N. Alteraciones neuro-psiquiátricas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *Interciencia*. 2013;4(3): 105-112.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo caracterizado por síntomas motores como la bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor, pero además presenta síntomas no motores, que incluyen trastornos de las funciones sensoriales, autonómicas, del sueño, cognitivas y de la conducta¹. Se ha planteado que el espectro clínico del deterioro cognitivo en pacientes con EP parece ser un *continuum* que puede ir desde el discreto compromiso restringido a dominios cognitivos específicos, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL) sin demencia (EP-DCL), hasta una franca demencia en los estadios finales (DEP)². En ese sentido, un gran porcentaje de pacientes desarrollará síntomas neuropsiquiátricos (SNP)^{3,4} — independientemente del compromiso de las funciones cognitivas— que contribuirán a disminuir su calidad de vida y a incrementar la carga de su cuidador. La depresión es frecuente, puede alcanzar prevalencias de hasta 40 %, y puede incluir apatía, ansiedad, escasa motivación y/o quejas motoras inespecíficas⁵. No está claro si la depresión es reactiva al diagnóstico de EP, a las limitaciones del movimiento, la pérdida de la independencia, o si es una condición clínica distinta —resultado de la neurodegeneración dopaminérgica y/o no dopaminérgica que ocurre en la EP⁶—. Los síntomas psicóticos pueden alcanzar prevalencias del 21 al 46 %, y pueden ser tan leves (sueños vívidos, ilusiones visuales e ideas de presencia) como severos (ideación paranoide, alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, falsas identificaciones)⁷. Las alucinaciones son cuatro veces más comunes en individuos con DEP, que en pacientes con EP sin demencia. Fenomenológicamente, los síntomas psicóticos de la DEP son indistinguibles de los de la demencia con cuerpos de Lewy, pero su incidencia es mucho mayor en esta última^{7,8}. Las alucinaciones son predominantemente visuales, y pueden ser también auditivas o táctiles, en cuyo caso, usualmente coexisten con las primeras. Las alucinaciones generalmente involucran a personas o animales, y pueden o no, perturbar la tranquilidad del paciente³. Las delusiones pueden involucrar la creencia de la infidelidad sexual del cónyuge, y suele ser muy estresante tanto para el paciente como para los cuidadores. Por otro lado,

los SNP pueden también ser desencadenados por cambios en el tratamiento de síntomas motores con drogas antiparkinsonianas, no obstante, la relación causa-efecto aún no ha sido establecida. De hecho, las variaciones de los niveles plasmáticos pico-dosis de levodopa, no parecen ser un desencadenante directo⁹. En ese sentido, los inhibidores de la catecolomethyltransferasa que prolongan la duración de acción de levodopa, son los que menos probabilidad tienen de agravar los síntomas psicóticos, comparados con otras drogas antiparkinsonianas. Muchos estudios de agonistas de dopamina reportan efectos adversos como alucinaciones, sin embargo, no existen comparaciones directas de los agonistas para evaluar si estas aparentes diferencias son significativas^{10,11}. Con la finalidad de conocer la frecuencia y tipo de SNP, así como los resultados de la aplicación de una escala de medición global en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP, planteamos el presente estudio de investigación en la Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia de la Clínica Internacional.

PACIENTES Y MÉTODOS

Participantes: Se diseñó un estudio descriptivo comparativo que incluyó a 63 individuos seleccionados de forma abierta, que acudieron a la Unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia de la Clínica Internacional, entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se estudió a los siguientes grupos: 22 individuos con diagnóstico de EP-CN, 18 con EP-DCL, y 23 con DEP, según severidad de síntomas de demencia, basados en la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR)¹². Los criterios de inclusión de este estudio fueron: individuos de ambos sexos, mayores de 50 años de edad, diagnosticados de EP de acuerdo a los criterios clínicos de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*¹³, el estadio de la EP fue establecido según la escala de Hoehn-Yahr¹⁴, y para los pacientes con diagnóstico de demencia nos basamos en los criterios de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)¹⁵, con un inicio de los síntomas cognitivos de por lo menos un año después del diagnóstico de EP. Los pacientes fueron tratados a criterio de los neurólogos del estudio, con levodopa y/o pramipexole, para el

manejo de los síntomas motores, y con neurolépticos, antidepresivos y/o benzodiacepinas para los SNP. Los criterios de exclusión fueron: individuos con dificultad para realizar las pruebas cognitivas debido a problemas auditivos, visuales u otros problemas físicos que pudieran interferir con su desempeño, individuos no hispanohablantes, con bajo nivel de instrucción (definido como aquellos con menos de cuatro años de educación), con puntaje mayor a 4 en los criterios del índice modificado de Hachinski, con patología cerebro-vascular concomitante, con antecedentes de adicción o abuso de sustancias, e individuos con deterioro cognitivo explicado por otras causas, tales como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, hepatopatía, nefropatía crónica, neuro-infecciones (infección asociada a VIH, sífilis), traumatismo cráneo encefálico severo, hematoma subdural, entre otras.

Todos los participantes y sus cuidadores (según fuera el caso) firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las guías éticas para investigación con sujetos humanos. El protocolo de estudio fue aprobado por la Unidad de Investigación de la Clínica Internacional y el Comité de Ética de la Universidad San Martín de Porres.

Evaluación clínica y neuropsicológica: los individuos con EP fueron sometidos a evaluaciones sucesivas de cribado, diagnóstico de demencia y tipo de demencia. Durante la fase de cribado, los individuos recibieron una evaluación clínica integral y rindieron pruebas cognitivas breves, que incluyeron: *Mini Mental State Examination* (MMSE)¹⁶, prueba de dibujo de reloj-versión de Manos (PDR-M)¹⁷ y *Pfeffer Functional Activities Questionnaire* (PFAQ)¹⁸. Los individuos que tuvieron puntajes por debajo de lo establecido para este protocolo de investigación, por lo menos en una de las pruebas de cribado, fueron sometidos a una segunda evaluación, en la cual se realizó un segundo MMSE y PDR-M por un evaluador distinto al que realizó la fase de cribado. El punto de corte en el MMSE, para sospecha de demencia, fue ajustado según años de educación: 27 para individuos con más de 7 años de educación, 23 para aquellos con 4 a 7 años de educación, 22 para aquellos con 1 a 3 años de educación, y 18 para los iletrados. La PDR-M evalúa la capacidad del individuo para poner sobre un círculo dibujado, los números del 1 al 12, tal como van en un reloj, y luego evalúa la

dirección y proporcionalidad de las manecillas del reloj al intentar plasmar las 11:10 horas. El puntaje máximo es 10, y en individuos peruanos el puntaje menor a 7, indica compromiso cognitivo¹⁷. El PFAQ incluye 11 preguntas acerca de las actividades de la vida diaria, con rangos de puntaje de 0 a 3 según la severidad de la discapacidad para cada actividad. El puntaje máximo es 33, y el puntaje mayor de 5 indica compromiso funcional¹⁸. Los individuos que confirmaron deterioro cognitivo en las segundas pruebas, fueron sometidos a exámenes sanguíneos como niveles de hemoglobina, glucosa, úrea, creatinina, pruebas de función hepática (TGO y TGP), niveles séricos de albúmina y globulina, dosaje de vitamina B12 y ácido fólico, descarte de sífilis (VDRL), descarte de infección por VIH (Elisa VIH), perfil tiroideo (T3, T4 y TSH), niveles de electrolitos séricos (sodio, potasio y cloro), así como tomografía cerebral y/o resonancia magnética cerebral, evaluación de síntomas depresivos (*Beck Depression Inventory*, BDI-II) para descartar deterioro cognitivo asociado a depresión, y se aplicó la adaptación peruana del *Addenbrooke's Cognitive examination* (ACE)¹⁹ y la escala CDR¹². En la última fase, y con los resultados de los exámenes hematológicos, imágenes cerebrales e informe neuropsicológico, se realizó el diagnóstico por tipo de demencia, mediante consenso entre neurólogos y neuropsicólogos del equipo. Los pacientes con pruebas de cribado normales, fueron evaluados con una prueba neuro-psicológica estándar, para discriminar entre pacientes con EP-CN y pacientes con EP-DCL. La batería neuropsicológica estaba conformada por las siguientes pruebas: *Logical Memory Subtest del Weschler Memory Scale* revisado para memoria verbal, y figura compleja de Rey para memoria viso-espacial. Para funciones ejecutivas, evaluamos categorización con el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), dígitos hacia delante para el span de atención, *Trail Making Test* (TMT) A y B para atención alternada, test de colores y palabras de *Stroop* para inhibición, dígitos hacia atrás para memoria de trabajo y fluencia verbal para planificación de material verbal. Para evaluar lenguaje, usamos fluencia semántica y test de denominación de Boston; mientras que para las habilidades viso-perceptuales empleamos copia de dibujos de Strub y Black y test de cubos del WAIS-III. La batería neuropsiquiátrica estuvo constituida por el *Neuropsychiatric Inventory*²⁰ (NPI) de 12 ítems. En los casos del test de colores y palabras de Stroop y el TMT A y B, los valores fueron ajustados para minimizar un

posible efecto del enlentecimiento motor del paciente con EP.

Análisis de datos: Los pacientes con diagnóstico de EP fueron divididos en tres grupos según la evaluación clínica, neurológica y neuropsicológica:

Pacientes con enfermedad de Parkinson cognitivamente normales (EP-CN): fueron los pacientes con diagnóstico de EP y evaluación neuropsicológica normal.

Pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a enfermedad de Parkinson (EP-DCL): pacientes con EP y quejas cognitivas inespecíficas referidas por el paciente o sus familiares, o reporte de una relativa declinación en la función cognitiva durante el último año —ya sea por el paciente o un cuidador, y corroborado por la evaluación neuropsicológica— con ausencia de demencia y de alteraciones en las actividades de la vida diaria.

Pacientes con demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DEP): Incluye a los pacientes con EP y demencia según criterios de DSM-IV, cuya demencia empezó un año después del inicio de los síntomas motores de la EP y sin características de demencia con cuerpos de Lewy.

Los SNP fueron evaluados según NPI²⁰, e incluye 12 síntomas: delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, cambios en el ritmo del sueño y cambios en el apetito. La presencia o ausencia de cada SNP

se evaluó asignando el valor «1» a la presencia de un síntoma y «0» a su ausencia. En seguida, los síntomas fueron evaluados tanto en severidad (rango de 0 a 3), como en frecuencia (rango de 0 a 4). Finalmente un puntaje de intensidad fue calculado al multiplicar los puntajes de severidad y frecuencia (rango de 0 a 12 para cada SNP). El puntaje total del NPI se obtuvo al sumar los 12 puntajes de intensidad (rango de 0 a 144).

Las variables demográficas fueron comparadas entre los tres grupos utilizando análisis de varianza (ANOVA) de una vía con comparaciones *post hoc* de Bonferroni cuando fuera necesario. Para aquellas variables categóricas (por ejemplo, el género), las proporciones fueron comparadas utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Para evaluar los SNP, utilizamos medidas de tendencia central, mediante la puntuación promedio de cada ítem individual de todos los pacientes, de aquellos pacientes que mostraron por lo menos algún SNP y la proporción de aquellos que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en cada ítem del NPI.

RESULTADOS

En esta muestra de pacientes con EP no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a edad, género, años de educación, duración de la EP expresada en años, y rendimiento en el inventario de depresión (Test T, $p = 0,55$; $p = 0,43$; $p = 0,58$; $p = 0,08$; $p = 0,17$; respectivamente), aunque existe una ligera tendencia de mayor número de años de enfermedad en los pacientes con DEP. El rendimiento de ACE en EP-DCL ($p < 0,001$) y DEP ($p < 0,001$) es significativamente menor, respecto del grupo de pacientes con EP-

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con enfermedad de Parkinson según nivel de deterioro cognitivo (EP-CN, EP-DCL y DEP).

	EP-CN n = 22	EP-DCL n = 18	DEP N = 23	P
Edad	63,9 (6,3)	70,6 (8,2)	71,4 (7,1)	NS
Género (F:M)	7:15	7:11	8:15	NS
Educación (en años)	10,9 (2,5)	10,1 (2,4)	10,3 (2,6)	NS
Duración EP (en años)	6,2 (3,4)	6,4 (2,7)	8,8 (5,9)	NS
Hoehn-Yahr	1,8 (0,6)	2,1 (0,4)	2,6 (0,3)	< 0,01*
BDI-II	12,3 (2,7)	11,5 (4,3)	12,2 (6,7)	NS
ACE	91,9 (3,3)	84,3 (4,1)	74,9 (4,6)	< 0,001* [†]

* EP-CN vs. DEP $p < 0,01$ [†] EP-DCL vs. DEP $p < 0,01$

BDI-II: Beck Depression Inventory–version II, MMSE: Mini Mental State Examination, ACE: Addenbroke's Cognitive Examination.

Los resultados entre paréntesis corresponden a la desviación estándar (DS).

Tabla 2. Puntuación promedio de los ítems del Neuropsychiatric Inventory (NPI) en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, según nivel de deterioro cognitivo y pacientes que muestran síntomas.

Ítem NPI	EP-CN (n = 22)			EP-DCL (n = 18)			DEP (n = 23)		
	Todos	Pacientes con SNP		Todos	Pacientes con SNP		Todos	Pacientes con SNP	
	Puntos en NPI	Puntos en NPI	Porcentaje con NPI ≥ 4	Puntos en NPI	Puntos en NPI	Porcentaje con NPI ≥ 4	Puntos en NPI	Puntos en NPI	Porcentaje con NPI ≥ 4
	media (DS)	media (DS)	N (% total)	media (DS)	media (DS)	N (% total)	media (DS)	media (DS)	N (% total)
Delusiones	0,43 (1,38)	3,36 (2,79)	2 (9,1)	1,25 (1,27)	2,45 (2,13)	4 (22,2)	1,98 (3,56)	4,96 (3,74)	6 (26,1)
Alucinaciones	0,48 (1,53)	2,90 (2,38)	2 (9,1)	0,87 (1,45)	2,06 (1,98)	3 (16,6)	1,99 (3,12)	3,93 (3,42)	5 (21,7)
Agitación/agresividad	0,58 (1,52)	2,54 (2,27)	1 (4,5)	0,67 (1,58)	2,24 (2,18)	4 (22,2)	1,31 (2,23)	2,98 (2,48)	3 (13)
Depresión/disforia	2,37 (2,65)	3,46 (2,63)	7 (31,8)	2,59 (2,08)	2,17 (2,34)	3 (16,6)	1,56 (2,56)	3,16 (2,88)	4 (17,4)
Ansiedad	2,23 (2,49)	3,25 (2,56)	6 (27,3)	2,81 (2,12)	3,96 (2,71)	6 (33,3)	1,83 (2,71)	3,17 (2,79)	5 (21,7)
Euforia	0,24 (1,11)	2,25 (2,38)	1 (4,5)	0,28 (1,23)	2,23 (2,16)	3 (16,6)	0,18 (0,68)	1,51 (1,1)	1 (4,3)
Apatía	1,41 (2,10)	2,91 (2,49)	4 (18,2)	1,98 (1,89)	3,56 (2,54)	7 (38,9)	2,58 (3,59)	4,77 (3,49)	8 (34,8)
Desinhibición	0,25 (0,93)	2,12 (1,98)	2 (9,1)	0,57 (1,12)	2,28 (1,76)	3 (16,6)	0,46 (1,23)	2,46 (2,1)	1 (4,3)
Irritabilidad	1,12 (1,79)	2,42 (1,12)	4 (18,2)	1,25 (1,68)	3,81 (2,37)	5 (27,8)	1,42 (2,47)	3,53 (2,96)	3 (13)
Conducta motora aberrante	0,28 (1,27)	2,78 (2,48)	1 (4,5)	0,75 (1,43)	2,16 (1,76)	3 (16,6)	1,32 (2,48)	3,56 (3,8)	4 (17,4)
Problemas de sueño	1,34 (0,98)	3,16 (2,45)	2 (9,1)	1,45 (1,16)	3,16 (1,76)	6 (33,3)	2,56 (3,67)	4,87 (3,71)	8 (34,8)
Problemas de apetito	0,47 (0,36)	2,56 (1,89)	2 (9,1)	1,21 (0,76)	2,68 (1,94)	4 (22,2)	1,97 (3,84)	4,14 (3,88)	6 (26,1)
NPI TOTAL	9,64 (9,36)	11,24 (10,43)	14 (63,6)	12,13 (10,76)	14,35 (11,56)	13 (72,2)	19,35 (20,43)	21,42 (20,54)	17 (73,9)

CN. Si bien es cierto, existe una tendencia en el mejor rendimiento en ACE a favor del grupo EP-CN, respecto del grupo EP-DCL, esta no alcanza diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,09$). De la misma manera, el grupo EP-DCL rinde mejor en ACE, cuando se compara con el grupo DEP ($p < 0,001$) (ver tabla 1). La duración promedio del diagnóstico de EP en el grupo de pacientes con DEP fue años, con el cuartil inferior en cuatro años y el cuartil superior en doce años. Solo un paciente del grupo DEP se encontraba en estadio I de Hoehn-Yahr, mientras que ocho pacientes se encontraron en estadio II, once pacientes en estadio III, y tres pacientes en el estadio IV. Independientemente del estado cognitivo, levodopa (en una dosis diaria promedio de $573,5 \pm 261,6$ mg) fue usado en el 85,5 % de pacientes de esta muestra, mientras que el agonista

dopaminérgico (pramipexole) fue usado en el 27,6 %, los neurolépticos en el 19,8 %, antidepresivos en el 8,5 % y benzodiacepinas en el 24,8 % de la muestra total de pacientes con EP.

En la tabla 2 se muestra la puntuación promedio de cada ítem individual de todos los pacientes con EP-CN, de aquellos pacientes que mostraron por lo menos algún SNP ($n = 18$; 81,8 %) y la proporción de aquellos que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en cada ítem del NPI (63,6 %). La puntuación promedio y la desviación estándar (DS) del NPI de todos los pacientes del grupo EP-CN fue $9,64 \pm 9,36$, respectivamente. Los síntomas más comunes fueron depresión ($n = 15$; 68,1 %) y ansiedad ($n = 14$; 63,6 %), seguido por apatía ($n = 10$; 45,5 %) e irritabilidad

Tabla 3. Proporción de pacientes con SNP en pacientes con DEP.

Síntoma neuropsiquiátrico	N	%
Delusiones	5	21,7
Alucinaciones	8	34,7
Agitación/agresividad	10	43,5
Depresión/disforia	4	17,4
Ansiedad	14	60,9
Euforia	3	13,0
Apatía	11	47,8
Desinhibición	4	17,4
Irritabilidad	9	39,1
Conducta motora aberrante	8	34,7
Problemas de sueño	12	52,2
Problemas de apetito	8	34,7

($n = 9$; 40,9 %). El 77,7 % de aquellos que presentaron al menos un SNP (representando el 63,6 % del grupo total), tuvieron al menos un síntoma con puntuación mayor o igual a 4. Entre estos pacientes, la puntuación más alta correspondió a depresión ($3,46 \pm 2,63$) y delusiones ($3,36 \pm 2,79$), seguido por ansiedad ($3,25 \pm 2,56$) y apatía ($2,91 \pm 2,49$).

En EP-DCL el porcentaje de pacientes que al menos presentó un SNP fue de 83,3 % (15 individuos), mientras que el de pacientes que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 4 en por lo menos un ítem del NPI, fue de 72,2 %. La puntuación promedio y la desviación estándar del NPI de todos los pacientes con EP-DCL fue de $12,13 \pm 10,76$, respectivamente. Los síntomas más comunes fueron: ansiedad ($n = 12$; 66,6 %), depresión ($n = 12$; 66,6 %) y apatía ($n = 10$; 55,5 %). Entre los pacientes que presentaron al menos un SNP y un síntoma con puntuación mayor o igual a 4, las puntuaciones más altas se obtuvieron en los ítems de ansiedad ($3,96 \pm 2,71$), apatía ($3,56 \pm 2,54$), irritabilidad ($3,21 \pm 2,37$) y problemas de sueño ($3,16 \pm 1,76$).

La mayoría de pacientes del grupo DEP ($n = 21$; 91,3 %) presentó al menos un SNP, mientras que el porcentaje de pacientes que obtuvo una puntuación mayor o igual a 4 en por lo menos un ítem del NPI, fue de 73,9 %. La puntuación promedio y la desviación estándar del NPI de todos los pacientes del grupo DEP fue $19,35 \pm 20,43$ (DS). Los síntomas más comunes fueron la ansiedad ($n = 14$; 60,9 %), problemas del sueño ($n = 12$; 52,2 %) y apatía ($n = 11$; 47,8 %), mientras que los menos comunes fueron: euforia ($n = 3$; 13,0 %) y desinhibición ($n = 4$; 17,4 %) (ver tabla 3). Entre los pacientes con

SNP y por lo menos un síntoma con puntuación mayor o igual a 4, las puntuaciones más altas fueron obtenidas en los ítems de delusiones ($4,96 \pm 3,74$), apatía ($4,77 \pm 3,49$), problemas de sueño ($4,87 \pm 3,71$) y problemas en el apetito ($4,14 \pm 3,28$).

DISCUSIÓN

No obstante ser un estudio de corte transversal, nuestra investigación refleja los hallazgos previos sobre frecuencia y tipo de SNP en pacientes con EP, en los cuales se ha demostrado la elevada frecuencia de este tipo de sintomatología - tanto en pacientes con EP-CN^{21,22} como en pacientes con DEP^{3,4} - sugiriendo que su existencia y mayor severidad en la DEP está principalmente asociada con la progresión de la enfermedad²¹. En pacientes con EP-CN, la frecuencia de algún SNP fue de 81,8 %, con una afectación moderada en el 63,6 %; menor a la encontrada en un estudio de Kulisevsky de la Universidad de Barcelona (87 % y 65 %, respectivamente)²¹ y de Aarsland de la Universidad de Stavanger (89 % de pacientes tenía al menos un SNP)²³, pero mayor a la encontrada en el estudio basado en población en el Cache County Study²⁴. En este grupo de pacientes, depresión y ansiedad fueron los síntomas más comúnmente reportados, afectando casi al 70 % de los pacientes, y la apatía estuvo presente aproximadamente en uno de cada dos pacientes. De la misma manera, la depresión ($3,46 \pm 2,63$), ansiedad ($3,25 \pm 2,56$), y delusiones ($3,36 \pm 2,79$), fueron los síntomas más severos. Sin embargo, estos síntomas mostraron una baja prevalencia y severidad - como se refleja en la puntuación total del NPI que es tres veces mayor (2,96 vs. 9,64) - hallazgos similares a los previamente reportados²¹, pero más altos que los reportados por Aarsland y colaboradores³, en donde la prevalencia puntual de algún SNP (61 %) y la puntuación promedio del NPI ($7,1 \pm 10$), fueron mucho menores que las encontradas en nuestro estudio. Estas diferencias no pueden ser explicadas por las características demográficas o clínicas de ambos estudios, pero el uso de medicación neuroléptica concomitante podría ser una alternativa. De la misma manera, el porcentaje de pacientes con al menos un SNP, y el promedio de la puntuación en el NPI en el grupo de pacientes con EP-DCL, fueron respectivamente, 83,3 % y 12,13 puntos; y en el caso de DEP, fueron 91,3 % y 19,35

puntos, mostrándose más elevados. No encontramos diferencias significativas entre las proporciones de SNP más comunes entre ambos grupos, sin embargo, se observa una tendencia donde la apatía puede ser más frecuente en pacientes con DLC-EP.

En el grupo de nuestros pacientes con DEP, la mayoría (91,3 %) presentó al menos un SNP, siendo los más frecuentes: ansiedad, problemas del sueño y apatía; hallazgos similares a los reportados por Lee²⁵ y Emre²⁶. No obstante, la frecuencia de ciertos SNP en nuestra serie de pacientes con DEP fue similar a la serie de Lee²⁵, esta fue mayor a la reportada por el estudio de Aarsland²³ en los ítems de alucinaciones (34,7 % contra 24,6 %), agitación (43,5 % contra 32,6 %), irritabilidad (39,1 % contra 29,7 %) y conducta motora aberrante (34,7 % contra 22 %). De manera similar a los hallazgos de Lee²⁵ y Kulisevsky²¹, nosotros encontramos alta prevalencia de ciertos ítems del NPI en pacientes con DEP comparados con EP-CN, respecto a problemas de sueño (52,2 % contra 22,7 %), alucinaciones (34,7 % contra 13,6 %), agitación (43,5 % contra 18,2 %), delusiones (21,7 % contra 13,6 %) y conducta motora aberrante (34,7 % contra 9,1 %). En líneas generales, muchos SNP son más comunes y severos en pacientes con DEP, si se comparan con EP-CN, excepto por la depresión y ansiedad, las cuales pueden presentarse desde estadios tempranos de la EP²¹. Además, la apatía, ansiedad y depresión son los tres síntomas más comúnmente reportados en pacientes con EP-CN, EP-DCL y DEP; con prevalencias para cada síntoma de aproximadamente 50 % de todos los casos (con excepción de depresión en DEP)²¹⁻²⁵. En ese sentido, nosotros encontramos que la frecuencia de trastornos del apetito y del sueño, evaluados según NPI, fue relativamente más elevada en pacientes con DEP comparada con estadios más tempranos de la EP, un hallazgo escasamente reportado²⁵. Pero, estudios que han comparado frecuencia de SNP en pacientes con DEP y enfermedad de Alzheimer (EA), han demostrado que la apatía, agitación, desinhibición e irritabilidad, fueron más comunes en pacientes con EA que en pacientes con DEP²⁷, y otros estudios han encontrado que la desinhibición e irritabilidad fueron más comunes en EA, y la apatía lo fue en DEP; mientras que la prevalencia de agitación fue similar en ambos grupos²⁸. Las alucinaciones fueron más frecuentes en DEP que en EA (49,6 % vs. 21 %)^{27,28}, y por mucho

tiempo fue atribuido al tratamiento dopaminérgico²⁹, pero recientemente ha sido relacionada con el proceso degenerativo más que con el uso de la medicación^{30,31}.

Nuestro estudio está sujeto a ciertas limitaciones: primero, nuestros resultados no son representativos de la población peruana, pues esta muestra se basa en el centro de referencia, y la medición global de los SNP (según NPI) evalúa los síntomas de los últimos 30 días, y podría subestimar la prevalencia acumulada de SNP en el curso de la evolución de la EP; además, no es un estudio longitudinal, por lo tanto no podemos determinar los factores de riesgo para el desarrollo de SNP. Segundo, la influencia de la medicación sobre la cognición o SNP es difícil de evaluar en estudios de corte transversal como el nuestro. Tercero, los SNP fueron evaluados de acuerdo al reporte de los cuidadores, por lo cual algunos síntomas subjetivos o aquellos que podrían haber sido autoreportados, no se han considerado. Por último, los pacientes no fueron evaluados por un psiquiatra para poder determinar con precisión la presencia y severidad de los SNP hallados en el cuestionario.

En conclusión, el presente estudio reproduce y extiende hallazgos previos de una alta prevalencia de SNP entre pacientes con EP, y llama la atención para analizar todo el espectro de las características conductuales en EP desde estadios tempranos. El reconocimiento sistemático de la presencia y severidad de condiciones neuropsiquiátricas comórbidas en EP, puede ayudar al especialista tanto en el manejo clínico de la enfermedad como en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5:275-83.
2. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72:1121-6.
3. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:492-6.
4. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:229-37.
5. Pluck GC & Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:636-42.
6. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1484-91.
7. Barnes J & David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:727-33.
8. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, & McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:528-36.
9. Nilsson FM. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2004;17:197-202.
10. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:757-63.
11. Parkinson Study Group. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1931-38.
12. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
13. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-52.
14. Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427-42.
15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DMS-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
17. Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Bendejú L. Validación de la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011;28(1):29-34.
18. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociado a edad, en Chile. *Rev Med Chile*. 2004;132:467-78.
19. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerricht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat*. 2012;XXIII:165-72.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory; Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
21. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*. 2008;23(13):1889-96.
22. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord*. 2012;27(7):858-63.
23. Aarsland D, Bronnick K, Eht U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:36-42.
24. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157:708-14.
25. Lee WJ, Tsai C, Gauthier S, Wang S, Fuh JL. The association between cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1980-97.
26. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1689-707.
27. Aarsland D, Cummings JL and Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:184-91.
28. Fuh JL, Liu CK, Mega MS, Wang SJ and Cummings JL. Behavioral disorders and caregivers' reaction in Taiwanese patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2001;13:121-28.
29. Factor SA, Molloy ES, Podskalny GD and Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology*. 1995;65:115-38.
30. Fenelon G, Goetz CG and Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the pre-levodopa era. *Neurology*. 2006;66:93-8.
31. Williams DR and Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol*. 2005;4:605-10.

Correspondencia:

Nilton Custodio

Clínica Internacional

Avenida Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.

Tel: (51 1) 619 6161 anexo: 5004

Fax: (51 1) 431 9677

Celular: (51) 992509235

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com

Neuropsychiatric disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia associated with Parkinson's disease

Nilton Custodio¹⁻³, Sheila Castro-Suarez⁴, Eder Herrera-Pérez^{1,5}, David Lira¹⁻³, Rosa Montesinos^{1,6}, Erik Guevara-Silva⁷, Liza Núñez del Prado⁸, Nora Rojas⁸.

ABSTRACT

Neuropsychiatric symptoms (NPS) are common in Parkinson's disease (PD), regardless of the cognitive state of patients, but they are more frequent and severe in later stages of this disease. **Objectives:** to know the frequency and type of NPS, by applying a global measurement scale in PD patients. **Patients and methods:** Three groups were prospectively formed: 22 patients diagnosed with PD and normal cognition (PD-CN), 18 patients with mild cognitive impairment associated with PD (PD-MCI), and 23 patients with dementia associated with PD (PDD). Following an ordered protocol, these individuals were subjected to successive examinations of screening, diagnosis, and type of cognitive impairment, and then they were examined with the Neuropsychiatric Inventory (NPI). **Results:** The most common symptoms in patients with PD-CN and PD-MCI were: depression (68.1% and 66.6% respectively), anxiety (63.6% and 66.6% respectively), and apathy (45.5% and 55.5% respectively); while in patients with PDD, the most common symptoms were: anxiety (60.9%), sleep disorders (52.2%), and apathy (47.8%). **Conclusions:** Depression, apathy, and anxiety are the three most commonly reported symptoms in patients with PD-CN, PD-MCI, and PDD; with prevalence for each symptom of approximately 50% out of all the cases (except for depression in PDD, present in less than half of the patients). Our study draws attention to analyze the full spectrum of PD behavioral characteristics from early stages.

Key words: Cognition. Dementia. Parkinson's disease. Neuropsychiatric symptom.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
4. Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.
5. Unidad de Proyectos de Investigación. Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.
6. Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
7. Departamento de Medicina. Hospital San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.
8. Servicio de Neurología. Clínica Maison de Santé. Lima, Perú.

How to cite the article: Custodio N, Castro-Suarez S, Herrera-Pérez E, Lira D, Montesinos R, Guevara-Silva E, Núñez L, Rojas N. Neuropsychiatric disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia associated with Parkinson's disease. *Interciencia*. 2013;4(3): 113-120.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by motor symptoms such as bradykinesia, rigidity, postural instability, and tremor; but it also presents non-motor symptoms, including impairments of sensorial, autonomous, cognitive, and behavioral functions, as well as functions of sleep¹. It has been stated that clinical spectrum of cognitive impairments in PD patients seems to be a continuum which may range from the slight involvement restricted to specific cognitive domains, mild cognitive impairment (MCI) without dementia (PD-MCI), to real dementia in final stages (PDD)². In this regard, a high percentage of patients will develop neuropsychiatric symptoms (NPS)^{3,4} — regardless of the involvement of cognitive functions — which will contribute to decrease their quality of life, and to increase responsibility for their caregivers. Depression is frequent; it can reach up to 40% of prevalence, and may include apathy, anxiety, low motivation and/or non-specific motor complaints⁵. It is not clear whether depression is reactive to PD diagnosis, movement limitations, loss of independence, or whether it is a different clinical condition —result of dopaminergic and/or non-dopaminergic neuro-degeneration occurring in PD⁶—. Psychotic symptoms can reach prevalence of 21 to 46%, and may be as mild (vivid dreams, visual illusions and ideas of presence) as severe (paranoid ideas, visual hallucinations, auditory hallucinations, false identifications)⁷. Hallucinations are four times more common in individuals with PDD than in patients with PD without dementia. Phenomenologically, psychotic symptoms of PDD are indistinguishable from dementia with Lewy bodies, but their incidence is much higher in the latter^{7,8}. Hallucinations are mostly visual, and may also be auditory or tactile, in which case, they usually coexist with the first ones. Hallucinations commonly involve people or animals, and may or may not, disturb the patient³. Delusions may involve the belief of sexual infidelity by the spouse, and it use to be very stressful for both the patient and the caregiver. On the other hand, NPS may also be triggered by changes in the treatment of motor symptoms with antiparkinsonian drugs, although the cause and effect relationship has not been established yet. Indeed, changes of levodopa

plasma levels (peak-dose) do not appear to be a direct trigger⁹. In this regard, Catechol-O-methyltransferase inhibitors, which extend the length of levodopa action, are the least likely to make psychotic symptoms worse, compared to other antiparkinsonian drugs. Many studies of dopamine agonists report adverse effects such as hallucinations, but there are no direct comparisons of agonists to assess whether these apparent differences are significant^{10,11}. In order to know the frequency and type of NPS, as well as the results of applying a global measurement scale in patients with PD-CN, PD-MCI and PDD, we propose this research study in the Unit of diagnosis of Cognitive Impairment and Dementia Prevention of the *Clínica Internacional*.

PATIENTS AND METHODS

Participants: a descriptive comparative study was designed, which included 63 individuals openly selected, and who went to the Unit of diagnosis of Cognitive Impairment and Dementia Prevention of the *Clínica Internacional*, between January 2008 and December 2012. The following groups were studied: 22 individuals diagnosed with PD-CN, 18 with PD-MCI, and 23 with PDD, depending on severity of dementia symptoms, based on the scale Clinical Dementia Rating (CDR)¹². Inclusion criteria for this study were: individuals of both genders, people older than 50 years old, people diagnosed with PD according to the clinical criteria of the United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank¹³; PD stage was established according to the Hoehn-Yahr scale¹⁴; and for patients diagnosed with dementia we used the criteria of the fourth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)¹⁵, starting cognitive symptoms at least one year after of being diagnosed with PD. Patients were treated according to the criteria of neurologists of the study, with levodopa and/or pramipexole, for managing motor symptoms; and neuroleptics, antidepressants and/or benzodiazepines for NPS. Exclusion criteria were: individuals with difficulty to take cognitive tests due to auditory, visual or any other physical problems, which might interfere in their performance; non-Spanish speaking individuals with low level of education (defined as those with less than four years of schooling), those scored more than 4 in the criteria of the index modified

by Hachinski, those with concomitant cerebrovascular pathology, history of addiction or substance abuse, and individuals with cognitive impairment explained by other causes, such as hypothyroidism, deficiency of vitamin B-12, hepatopathy, chronic nephropathy, neuro-infections (infection related to HIV, syphilis), severe cranioencephalic trauma, subdural hematoma, among others.

All participants and their caregivers (depending on the case) signed an informed consent form, in accordance with ethical guidelines for researches on human beings. The study protocol was approved by the Research Unit of the *Clínica Internacional* and the Ethics Committee of the *Universidad San Martín de Porres*.

Clinical and neuropsychological assessment: individuals diagnosed with PD were subjected to successive examinations of screening, diagnosis of dementia and type of dementia. During screening phase, individuals had an integrated clinical assessment and took brief cognitive tests, including: Mini Mental State Examination (MMSE)¹⁶, clock drawing test – Hands version (CDT-M)¹⁷ and Pfeffer Functional Activities Questionnaire (PFAQ)¹⁸. Individuals scored below the established for this research protocol, at least in one of the screening tests, were subjected to a second assessment, where a second MMSE and CDT-M was applied by an evaluator other than that one who did the screening phase. The cut-off point in MMSE, for suspicion of dementia, was adjusted according to years of schooling: 27 for individuals with more than 7 years of schooling, 23 for those with 4 to 7 years of schooling, 22 for those with 1 to 3 years of schooling, and 18 for illiterates. The CDT-M assesses individual's capacity to put on a drawn circle, the numbers from 1 to 12, just the way a clock is, and then it evaluates direction and proportionality of clock hands when trying to capture 11:10 hours. Maximum score is 10, and for Peruvian people the score lower than 7 implies cognitive involvement¹⁷. The PFAQ includes 11 questions about activities of daily life, with scores ranging from 0 to 3 according to severity of disability for each activity. Maximum score is 33, and a score higher than 5 shows functional involvement¹⁸. Individuals who confirmed cognitive impairment in the second tests were subjected to blood tests such as levels of hemoglobin, glucose, urea, creatinine, liver function tests (TGO and TGP), albumin and globulin

serum levels, vitamin B12 and folic acid dosage, screening test for syphilis (VDRL), screening test for HIV (HIV Elisa), thyroid profile (T3, T4, and TSH), serum electrolyte levels (sodium, potassium and chloride), as well as brain scan and/or magnetic resonance imaging, assessment of depressive symptoms (Beck Depression Inventory, BDI-II) for screening cognitive impairment related to depression, and the Peruvian adaptation of the Addenbroke's Cognitive examination (ACE)¹⁹ and the scale CDR12 were applied. In the last phase, and with the results of hematological tests, brain images, and neuropsychological report, a diagnosis according to the type of dementia was made, by consensus among neurologists and neuropsychologists of the team. Patients with normal screening results were assessed with a standard neuropsychological test, in order to separate patients with PD-CN from patients with PD-MCI. Neuropsychological set consisted of the following tests: Logical Memory Subtest from the Weschler Memory Scale reviewed for verbal memory, and the Rey Complex Figure test for visual-space memory. For executive functions, we evaluated categorization with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), digits forwards for the span of attention, Trail Making Test (TMT) A and B for alternate attention, color and word test by Stroop for inhibition, digits backwards for work memory and verbal fluency for planning verbal material. To evaluate language, we used semantic fluency and the Boston Naming Test; while for visual-perception abilities we used copies of drawing by Strub and Black, and cube test of the WAIS-III. Neuropsychological set consisted of the Neuropsychiatric Inventory20 (NPI) of 12 items. In the cases of the color and words test by Stroop and the TMT A and B, values were adjusted to minimize a possible effect of motor slowing-down in the PD patient.

Data analysis: Patients diagnosed with PD were divided in three groups according to the clinical, neurological and neuropsychological assessment:

Cognitively normal patients with Parkinson's disease (PD-CN): they were patients diagnosed with PD and normal neuropsychological assessment.

Patients with mild cognitive impairment associated with Parkinson's disease (PD-MCI): patients with PD and non-specific cognitive complaints referred by the patient or his relatives, or a report of some relative declination

in the cognitive function during the last year—whether by the patient or a caregiver, and confirmed by the neuropsychological assessment—without dementia and changes in activities of daily life.

Patients with dementia associated with Parkinson's disease (PDD): include patients with PD and dementia, according to the criteria of DSM-IV, whose dementia began one year after the beginning of PD motor symptoms and without features of dementia with Lewy bodies.

NPS were assessed with the NPI20, and include 12 symptoms: delusions, hallucinations, agitation/aggressiveness, depression/dysphoria, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, aberrant motor behavior, sleep rhythm changes, and appetite changes. The presence or absence of each NPS was evaluated giving value 1 to the presence of one symptom and 0 to its absence. Then, symptoms were assessed both in severity (range from 0 to 3), and frequency (range from 0 to 4). Finally, a score of intensity was estimated when multiplying scores of severity and frequency (range from 0 to 12 for each NPS). The total score of NPI was obtained adding the 12 scores of intensity (range from 0 to 144).

Demographic variables were compared among the three groups using the one-way variance analysis (ANOVA) with Bonferroni post hoc comparisons when necessary. For those categorical variables (e.g., gender), the percentages were compared using the Chi-square test. To evaluate NPS, we used measures of central tendency, through the average score for each individual

item of all patients, of those patients who showed at least some NPS, and the percentage of those who were scored more than or equal to 4 in each item of the NPI.

RESULTS

In this sample of PD patients we found no statistically significant differences in age, gender, years of education, duration of PD in years, and performance in Depression Inventory (Test T, $p = 0.55$; $p = 0.43$; $p = 0.58$; $p = 0.08$; $p = 0.17$; respectively), although there is a slight tendency towards more years of disease in PDD patients. The ACE performance in PD-MCI ($p < 0.001$) and PDD ($p < 0.001$) is significantly lower compared to the group of PD-CN patients. Although there is a tendency in the best performance of the ACE favoring the PD-CN group, regarding the PD-MCI group, this does not reach statistically significant difference ($p = 0.09$). Likewise, the PD-MCI group performs better in ACE when compared to the PDD group ($p < 0.001$) (see Table 1). The average length of PD diagnosis in the group of PDD patients was years, with the bottom quartile in four years and the top quartile in twelve years. Only one patient from the PDD group were in stage I of Hoehn-Yahr, while eight patients were in stage II, eleven patients in stage III, and three patients in stage IV. Regardless of cognitive status, levodopa (in an average daily dose of 573.5 ± 261.6 mg) was used in 85.5% of patients in this sample, while the dopaminergic agonist (pramipexole) was used in 27.6%, neuroleptics in 19.8%, antidepressants in 8.5%, and benzodiazepines in 24.8% of the total sample of PD patients.

Table 1. Demographic characteristics of patients with Parkinson's disease according to the cognitive impairment level (PD-CN, PD-MCI and PDD).

	PD-CN n = 22	PD-MCI n = 18	PDD N = 23	P
Age	63.9 (6.3)	70.6 (8.2)	71.4 (7.1)	NS
Gender (F:M)	7:15	7:11	8:15	NS
Education (in years)	10.9 (2.5)	10.1 (2.4)	10.3 (2.6)	NS
PD Duration (in years)	6.2 (3.4)	6.4 (2.7)	8.8 (5.9)	NS
Hoehn-Yahr	1.8 (0.6)	2.1 (0.4)	2.6 (0.3)	< 0.01*
BDI-II	12.3 (2.7)	11.5 (4.3)	12.2 (6.7)	NS
ACE	91.9 (3.3)	84.3 (4.1)	74.9 (4.6)	< 0.001* [†]

* PD-CN vs. PDD $p < 0.01$ [†]PD-MCI vs. PDD $p < 0.01$

BDI-II: Beck Depression Inventory—version II. MMSE: Mini Mental State Examination. ACE: Addenbroke's Cognitive Examination. Results in parentheses correspond to standard deviation (SD).

Table 2. Average score of the items in the Neuropsychiatric Inventory (NPI) in all patients with Parkinson's disease, according to cognitive impairment level and patients showing symptoms.

Item NPI	PD-CN (n = 22)			PD-MCI (n = 18)			PDD (n = 23)		
	All	Patients con NPS		All	Patients con NPS		All	Pacientes con SNP	
	Points in NPI	Points in NPI	Percentage with NPI ≥ 4	Points in NPI	Points in NPI	Percentage with NPI ≥ 4	Points in NPI	Points in NPI	Percentage with NPI ≥ 4
	mean (SD)	mean (SD)	N (% total)	mean (SD)	mean (SD)	N (% total)	mean (SD)	mean (SD)	N (% total)
Delusions	0.43 (1.38)	3.36 (2.79)	2 (9.1)	1.25 (1.27)	2.45 (2.13)	4 (22.2)	1.98 (3.56)	4.96 (3.74)	6 (26.1)
Hallucinations	0.48 (1.53)	2.90 (2.38)	2 (9.1)	0.87 (1.45)	2.06 (1.98)	3 (16.6)	1.99 (3.12)	3.93 (3.42)	5 (21.7)
Agitation / aggressiveness	0.58 (1.52)	2.54 (2.27)	1 (4.5)	0.67 (1.58)	2.24 (2.18)	4 (22.2)	1.31 (2.23)	2.98 (2.48)	3 (13)
Depression / dysphoria	2.37 (2.65)	3.46 (2.63)	7 (31.8)	2.59 (2.08)	2.17 (2.34)	3 (16.6)	1.56 (2.56)	3.16 (2.88)	4 (17.4)
Anxiety	2.23 (2.49)	3.25 (2.56)	6 (27.3)	2.81 (2.12)	3.96 (2.71)	6 (33.3)	1.83 (2.71)	3.17 (2.79)	5 (21.7)
Euphoria	0.24 (1.11)	2.25 (2.38)	1 (4.5)	0.28 (1.23)	2.23 (2.16)	3 (16.6)	0.18 (0.68)	1.51 (1.1)	1 (4.3)
Apathy	1.41 (2.10)	2.91 (2.49)	4 (18.2)	1.98 (1.89)	3.56 (2.54)	7 (38.9)	2.58 (3.59)	4.77 (3.49)	8 (34.8)
Disinhibition	0.25 (0.93)	2.12 (1.98)	2 (9.1)	0.57 (1.12)	2.28 (1.76)	3 (16.6)	0.46 (1.23)	2.46 (2.1)	1 (4.3)
Irritability	1.12 (1.79)	2.42 (1.12)	4 (18.2)	1.25 (1.68)	3.81 (2.37)	5 (27.8)	1.42 (2.47)	3.53 (2.96)	3 (13)
Aberrant motor behavior	0.28 (1.27)	2.78 (2.48)	1 (4.5)	0.75 (1.43)	2.16 (1.76)	3 (16.6)	1.32 (2.48)	3.56 (3.8)	4 (17.4)
Sleep disorders	1.34 (0.98)	3.16 (2.45)	2 (9.1)	1.45 (1.16)	3.16 (1.76)	6 (33.3)	2.56 (3.67)	4.87 (3.71)	8 (34.8)
Appetite problems	0.47 (0.36)	2.56 (1.89)	2 (9.1)	1.21 (0.76)	2.68 (1.94)	4 (22.2)	1.97 (3.84)	4.14 (3.88)	6 (26.1)
NPI TOTAL	9.64 (9.36)	11.24 (10.43)	14 (63.6)	12.13 (10.76)	14.35 (11.56)	13 (72.2)	19.35 (20.43)	21.42 (20.54)	17 (73.9)

Table 2 shows the average score for each individual item of all the PD-CN patients, of those patients who showed at least some NPS (n = 18; 81.8%) and the percentage of those who obtained a score higher than or equal to 4 in each item of the NPI (63.6%). The average score and standard deviation (SD) of the NPI of all patients in the PD-CN group was 9.64 ± 9.36 , respectively. The most common symptoms were depression (n = 15; 68.1%) and anxiety (n = 14; 63.6%), followed by apathy (n = 10; 45.5%) and irritability (n = 9; 40.9%). 77.7% of those who had at least one NPS (representing 63.6% out of the total group) had at least one symptom with a score higher than or equal to 4. Among these patients, the highest score corresponded to depression (3.46 ± 2.63) and delusions (3.36 ± 2.79), followed by anxiety (3.25 ± 2.56) and apathy (2.91 ± 2.49).

In PD-MCI the percentage of patients who had at least one NPS was 83.3% (15 individuals), while that of patients reaching a score higher than or equal to 4 for at least one item of the NPI was 72.2%. The average score and standard deviation of the NPI for all the PD-MCI patients was 12.13 ± 10.76 , respectively. The most common symptoms were anxiety (n = 12; 66.6%), depression (n = 12; 66.6%) and apathy (n = 10; 55.5%). Among patients who had at least one NPS and one symptom scored higher than or equal to 4, the highest scores were obtained in the items of anxiety (3.96 ± 2.71), apathy (3.56 ± 2.54), irritability (3.21 ± 2.37) and sleep disorders (3.16 ± 1.76).

Most patients of the PDD group (n = 21; 91.3%) had at least one NPS, while the percentage of patients

Table 3. Percentage of patients with NPS out of PDD patients.

Neuropsychiatric Symptoms	N	%
Delusions	5	21.7
Hallucinations	8	34.7
Agitation / aggressiveness	10	43.5
Depression / dysphoria	4	17.4
Anxiety	14	60.9
Euphoria	3	13.0
Apathy	11	47.8
Disinhibition	4	17.4
Irritability	9	39.1
Aberrant motor behavior	8	34.7
Sleep disorders	12	52.2
Appetite problems	8	34.7

reaching a score higher than or equal to 4 at least in one item of the NPI was 73.9%. The average score and standard deviation of the NPI for all patients of the PDD group was 19.35 ± 20.43 (DS). The most common symptoms were anxiety ($n = 14$; 60.9%), sleep disorders ($n = 12$; 52.2%), and apathy ($n = 11$; 47.8%), while the least common were: euphoria ($n = 3$; 13.0%), and disinhibition ($n = 4$; 17.4%) (see Table 3). Among patients with NPS and at least one symptom scored 4 or more, the highest scores were obtained for the items of delusions (4.96 ± 3.74), apathy (4.77 ± 3.49), sleep disorders (4.87 ± 3.71), and appetite problems (4.14 ± 3.28).

DISCUSSION

In spite of being a cross-sectional study, our research reflects previous findings on frequency and type of NPS in PD patients, where we have demonstrated the high prevalence of such symptoms –both in PD-CN patients^{21,22} and PDD patients^{3,4} – suggesting their existence and greater severity in PDD is primarily associated with disease progression²¹. In PD-CN patients, the frequency of some NPS was 81.8%, with a moderate impairment in 63.6%; lower than that found in a study by Kulisevsky, University of Barcelona (87% and 65% respectively)²¹, and by Aarsland, University of Stavanger (89% of patients had at least one NPS)²³, but higher than that found in the study based on population in the Cache County Study²⁴. In this group of patients, depression and anxiety were the most commonly reported symptoms, affecting almost 70% of patients, and apathy was present in approximately one of every

two patients. Likewise, depression (3.46 ± 2.63), anxiety (3.25 ± 2.56), and delusions (3.36 ± 2.79) were the most severe symptoms. However, these symptoms showed low prevalence and severity –as reflected in the total score of the NPI which is three times higher (2.96 vs. 9.64) –similar findings to those ones previously reported²¹, but higher than those reported by Aarsland et al²³, where the accurate prevalence of some NPS (61%) and the average score of the NPI (7.1 ± 10) were much lower than those ones found in our study. These differences can not be explained by the clinical or demographic characteristics of both studies, but the use of concomitant neuroleptic medication could be an alternative. In the same way, the percentage of patients with at least one NPS, and the average score of the NPI for the group of PD-MCI patients were 83.3% and 12.13 points, respectively; and in the case of PDD were 91.3% and 19.35 points, being higher. We found no significant differences between the percentages of the most common NPS between both groups, but a tendency where apathy may be more frequent in patients with PD-MCI is observed.

In the group of our PDD patients, most of them (91.3%) had at least one NPS, being the most common: anxiety, sleep disorders, and apathy; findings which are similar to those reported by Lee²⁵ and Emre²⁶. However, the frequency of certain NPS in our series of PDD patients was similar to the series by Lee²⁵; this was higher than that reported by Aarsland²³ in items such as hallucinations (34.7% vs. 24.6%), agitation (43.5% vs. 32.6%), irritability (39.1% vs. 29.7%), and aberrant motor behavior (34.7% vs. 22%). Similar to the findings by Lee²⁵ and Kulisevsky²¹, we found high prevalence of certain items of the NPI in PDD patients compared to PD-CN, regarding to sleep disorders (52.2% vs. 22.7%), hallucinations (34.7% vs. 13.6%), agitation (43.5% vs. 18.2%), delusions (21.7% vs. 13.6%), and aberrant motor behavior (34.7% vs. 9.1%). In general, many NPS are most common and severe in PDD patients, when compared to PD-CN, except for depression and anxiety, which can arise from early stages of PD²¹. In addition, apathy, anxiety, and depression are the three most commonly reported symptoms in patients with PD-CN, PD-MCI, and PDD; with prevalence for each symptom of approximately 50% out of all the cases (except for depression in PDD)²¹⁻²⁵. In this regard, we found that the frequency of appetite and sleep disorders, assessed by

the NPI, was relatively higher in PDD patients compared to earlier stages of PD, a finding rarely reported²⁵. However, studies comparing NPS frequency in patients with PDD and Alzheimer's disease (AD) have shown that apathy, agitation, disinhibition, and irritability were more common in patients with AD than in patients with PDD²⁷; and other studies have found that disinhibition and irritability were more common in EA, and apathy was in PDD; while prevalence of agitation was similar in both groups²⁸. Hallucinations were more frequent in PDD than in EA (49.6% vs. 21%)^{27,28}, and for a long time it was attributed to dopaminergic treatment²⁹, but has recently been linked to degenerative process rather than the use of medication^{30,31}.

Our study is subject to certain limitations: firstly, our results are not representative of Peruvian population, thus this sample is based on the reference center, and the overall measurement of NPS (according to the NPI) assesses symptoms of the last 30 days, and this may underestimate the cumulative prevalence of NPS in the course of PD evolution. Besides, this is not a longitudinal study; therefore, we can not determine risk factors for developing NPS. Secondly, the influence of medication on cognition or NPS is difficult to assess in cross-sectional studies such as ours. Thirdly, the NPS were evaluated according to the report of caregivers, so some subjective symptoms or those ones which may have been self-reported, have not been considered. Finally, patients were not evaluated by a psychiatrist in order to determine accurately the presence and severity of the NPS found in the questionnaire.

In conclusion, this study reproduces and extends previous findings of high prevalence of NPS among PD patients, and draws attention to analyze the full spectrum of PD behavioral characteristics from early stages. The systematic recognition of the presence and severity of comorbid neuropsychiatric conditions in PD can help the specialist both in the clinical management of the disease and to improve the quality of life of patients and their caregivers.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

1. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5:275-83.
2. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology.* 2009;72:1121-6.
3. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:492-6.
4. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2:229-37.
5. Pluck GC & Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:636-42.
6. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1484-91.
7. Barnes J & David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:727-33.
8. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, & McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:528-36.
9. Nilsson FM. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2004;17:197-202.
10. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:757-63.
11. Parkinson Study Group. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1931-38.
12. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566-72.
13. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745-52.
14. Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17: 427-42.
15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DMS-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189-98.
17. Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Bendeáz L. Validación de la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(1):29-34.
18. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociado a edad, en Chile. *Rev Med Chile.* 2004;132:467-78.
19. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerricht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat.* 2012;XXIII:165-72.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14.
21. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2008;23(13):1889-96.
22. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2012;27(7):858-63.
23. Aarsland D, Bronnick K, Ehrh U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:36-42.
24. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry.* 2000;157:708-14.
25. Lee WJ, Tsai C, Gauthier S, Wang S, Fuh JL. The association between cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:1980-97.
26. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689-707.
27. Aarsland D, Cummings JL and Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:184-91.
28. Fuh JL, Liu CK, Mega MS, Wang SJ and Cummings JL. Behavioral disorders and caregivers' reaction in Taiwanese patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2001;13:121-28.
29. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD and Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology.* 1995;65:115-38.
30. Fenelon G, Goetz CG and Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the pre-levodopa era. *Neurology.* 2006;66:93-8.
31. Williams DR and Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005;4:605-10.

Correspondence:

Nilton Custodio

Clínica Internacional

Avenida Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.

Phone: (51 1) 619 6161 anexo: 5004

Fax: (51 1) 431 9677

Cell phone: (51) 992509235

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com

Feto evanescente, feto compreso, feto papiráceo

Darío E. Vásquez Estela^{1,2}. Freddy H. Lanegra Maturrano¹

RESUMEN

Se definen los términos de feto evanescente, feto compreso y feto papiráceo. Damos un enfoque diferencial a través del reporte de caso de un feto papiráceo en un embarazo gemelar (ambos de sexo masculino).

Palabras clave: Feto compreso. Feto evanescente. Feto papiráceo.

Vanishing twin, fetus compresus, fetus papyraceous

ABSTRACT

Terms such as vanishing twin, fetus compresus, and fetus papyraceus, are defined. A differential approach is made by reporting the case of a fetus papyraceus in twin pregnancy (male twins)

Key words: Vanishing twin. Fetus compresus. Fetus papyraceous.

1. Facultad de Medicina, Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión. Huacho, Perú.

2. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital EsSalud Gustavo Lanatta Luján. Huacho, Perú.

Cómo citar el artículo: Vásquez D, Lanegra F. Feto evanescente, feto compreso, feto papiráceo. Interciencia. 2013;4(3):121-125.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia del embarazo gemelar entre la población caucásica es de 1 en 80; la relación entre la tasa de dicigóticos y la de monocigóticos es de 3 a 1 aproximadamente. El embarazo gemelar cursa con una serie de complicaciones, siendo la muerte fetal una de ellas. La incidencia de esta complicación en embarazos múltiples, es de aproximadamente 0,5% a 6,8%^{2,3}, es considerada un suceso poco frecuente, no diagnosticado adecuadamente y muy poco reportado. Hasta el 20 % de los embarazos gemelares presentan reabsorción embrionaria⁴; la muerte fetal del embarazo gemelar, es reportada en la bibliografía médica, como feto evanescente, papiráceo o compreso, por lo que esta diversa terminología genera confusión. Recientemente se estableció que el feto evanescente se produce por la desaparición espontánea de uno o más sacos gestacionales (o embriones) en una embarazada con seguimiento documentado por ultrasonido⁵. Se habla de feto evanescente cuando ocurre la muerte de uno de los productos de un embarazo gemelar o múltiple, durante el primer trimestre de la gestación^{6,7}.

REPORTE DEL CASO

Acudió a consulta ambulatoria primigesta de 25 años de edad, sin antecedentes patológicos, 23 semanas de gestación por fecha de última menstruación, se realizó ecografía (Tabla 1).

La paciente continuó con el control prenatal hasta la semana 38, en que fue hospitalizada con los diagnósticos de embarazo gemelar feto podálico, feto evanescente e irritabilidad uterina, por lo que se programó cesárea. 48 horas después, a las 09:13 h, se realizó la cesárea, obteniéndose un recién nacido vivo de sexo masculino, con peso de 3 180 g, talla de 47 cm, Apgar 9 al primer minuto y 9 a los 5 minutos, perímetro cefálico de 33,5 cm y perímetro torácico de 33,5 cm. Al revisar la placenta implantada en fondo cara posterior, se

Tabla 1. Primera ecografía a la que se sometió la paciente.

	Feto 1	Feto 2
Posición	Longitudinal podálico izquierdo	Longitudinal podálico izquierdo
Diámetro biparietal (mm)	59	36
Circunferencia abdominal (mm)	183	114
Longitud del fémur (mm)	40	26
Frecuencia cardíaca (lpm)	146	ausente
Peso (g)	579 ± 87	197 ± 30
Sexo	masculino	-
Edad de la gestación	23 semanas y 3 días	17 semanas y 3 días
Placenta: Corporal anterior grado I/III, líquido amniótico de volumen adecuado. Conclusión: Embarazo gemelar monocoriónico, gestación de 23 semanas por biometría, segundo feto obitado.		

lpm: latidos por minuto.

encontró un feto papiráceo de aproximadamente 20 cm de largo y 4 meses de gestación, placenta monocoriónica y biamniótica.

El resultado de anatomía patológica realizada en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reportó: Placenta del tercer trimestre biamniótica-monocoriónica con degeneración hialina y microcalcificaciones. Cordones y membranas sin alteraciones histológicas significativas. Macroscopía: placenta biamniótica-monocoriónica, cordones de implantación excéntrica, membranas de inserción marginal, cara fetal gris, cotiledones completos, medidas de 20 cm x 16 cm x 15 cm.

DISCUSIÓN

Usualmente la muerte fetal de un gemelo ocurre en el primer trimestre del embarazo y produce el fenómeno denominado feto evanescente o *vanishing twin*³. La evanescencia embrionaria consiste en la pérdida espontánea de uno o más embriones durante una gestación múltiple, sin que el embarazo se interrumpa². La muerte de un feto antes de la decimocuarta semana, no supone ningún riesgo para el feto sobreviviente⁴, y la licuefacción es el proceso por el cual se explica su desaparición⁸. El feto papiráceo es el resultado de un feto que falleció al inicio del

segundo trimestre de la gestación y experimentó una deshidratación importante, por eso se les pueden notar claramente los huesos y cartílagos. También se describe al feto papiráceo como el feto mayor de 8 semanas de gestación que muere y es retenido por 10 semanas, lo que provoca que sea comprimido mecánicamente por el feto vivo, dándole una apariencia semejante a un papel⁶. Si el estado de deshidratación y la compresión se prolongan por más tiempo, en un feto que fallece después de la decimoctava semana de gestación, este se observa aplanado.



Figura 1. Hallazgo de feto papiráceo.



Figura 2. Feto papiráceo monocoriónico biamniótico.

El feto papiráceo o el feto compreso son hallazgos durante la atención del parto o cesárea, esto demuestra la gran importancia de realizar el estudio ultrasonográfico durante el primer trimestre del embarazo y el control prenatal de las pacientes con embarazo gemelar o múltiple⁴. En la mayor parte de casos, existen antecedentes de hipertensión gestacional y accidente funicular, generalmente si el embarazo es monoamniótico, defectos placentarios y del cordón umbilical (inserción velamentosa y marginal, una sola arteria umbilical y vasos previos). Los gemelos monocoriónicos son los más susceptibles a dicho peligro, ya que pueden morir por el síndrome de transfusión intergemelar o sufrir lesiones por embolización. La muerte de un gemelo, en el embarazo monocorial, constituye una situación de alto riesgo para el gemelo que llega a término, pues su probabilidad de morir *in utero*, o durante el periodo neonatal, es alta (38 %).



Figura 3. Feto papiráceo, tamaño de la palma de la mano.



Figura 4. Feto papiráceo, cordón umbilical.



Figura 5. Feto papiráceo de sexo masculino.

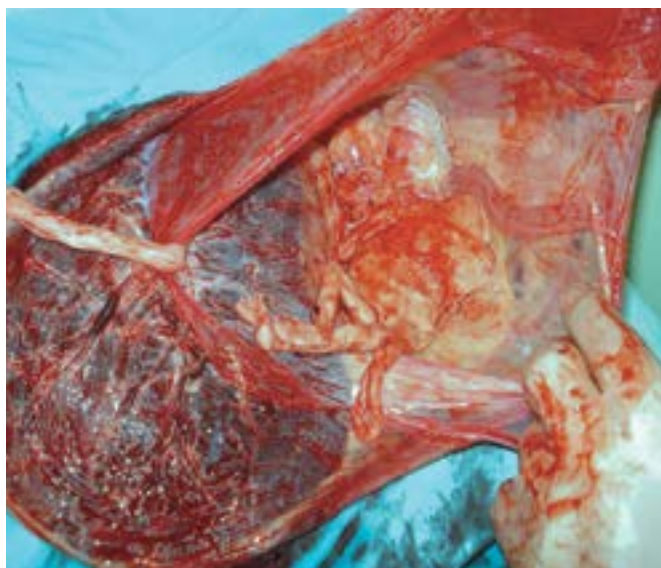


Figura 6. Monocoriónico biamniótico.

Otros riesgos señalados, son la parálisis cerebral y la aplasia cutis congénita. El riesgo de sufrir parálisis cerebral, aumenta en el gemelo sobreviviente después de la muerte fetal de su cogemelo⁹. El riesgo de morbilidad del gemelo vivo dependerá de la edad gestacional, causa de muerte fetal, corionicidad de la gestación, existencia de circulación compartida, así como del tiempo transcurrido entre la muerte fetal y el parto del gemelo vivo³. Cuando fallece uno de los fetos de un embarazo múltiple, existen las siguientes variantes clínicas a considerar:

Feto evanescente (*Vanishing twin*, en inglés): Descrito por la Organización Mundial de la Salud, como la desaparición de uno de los fetos o saco gestacional con evidencia ultrasonográfica establecida, esto ocurre en las primeras semanas de gestación. La «desaparición» del mellizo—fenómeno en el que solo un niño nace de un embarazo que en un principio es múltiple—está vinculada a un riesgo casi dos veces mayor que cualquier malformación congénita y un riesgo aproximadamente tres veces superior de malformaciones múltiples⁷.



Figura 7. Cara materna de la placenta y feto papiráceo tras el parto.



Figura 8. Placenta monocoriónica, biamniótica.

Feto papiráceo: feto retenido, con deshidratación importante de sus tejidos, que no se ha reabsorbido, y se observa pequeño y plano, generalmente en proceso de descomposición, fallece en las primeras semanas de gestación.

Fetus compresus: feto de mayor tamaño y volumen que los anteriores, por fallecer a una edad gestacional mayor. Con deshidratación, pero sin datos importantes de maceración o descomposición de tejido (se observa semejante a un proceso de momificación). Sus estructuras externas son fácilmente reconocibles, su imagen se asemeja a la de un feto que está dormido, es evidente su compresión corporal incluyendo el cráneo, y visto lateralmente, abarca solo unos 2 o 3 cm. La compresión la efectúa su hermano gemelo durante el crecimiento intrauterino.



Figura 9. Placenta monocoriónica, biamniótica del tercer trimestre.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO
Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Hanretty KP. *Obstetrics Illustrated*. 6th ed. Toronto. Churchill Livingstone; 2003.
2. Roldán MP, Clavero A, Gonzalvo MC, González B, Rosales A, Castilla JA. Influencia de la calidad embrionaria y seminal en el síndrome del embrión evanescente. *Rev Lab Clin*. 2011;4(2):70-6.
3. Roca M, Griabal M, Nogues FJ, Oncins R, Aragón MA. Vanishing twin y feto papiráceo en el segundo trimestre de gestación. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52(2):118-23.
4. Luna G, Barragán G, Cruz ML. Feto compresus y feto papiráceo. Diferencias clínicas, tres casos. *Ginecolo Obstet Mex*. 2011;79(5):313-8.
5. González R, Salvador C, Gómez M, Manzanera G. Gestación gemelar con feto muerto intraútero en el segundo trimestre. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52(7):411-5.
6. Landy HJ, Keith LG. The vanishing twin: a review. *Hum Reprod Update*. 1998;4(4):177-87.
7. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. Glosario de terminología en técnicas de reproducción asistida (TRA). Organización Mundial de la Salud 2010. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology_es.pdf
8. European Society of Human Reproduction and Embryology. "Vanishing twin" explains increased risk of birth defects." *ScienceDaily*, 5 Jul. 2011.
9. Ramírez L, Nieto LA, Cerón MA, Cerda JA. Feto Papiráceo. Comunicación de un caso. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75(7):408-11.

Correspondencia:

Darío Vásquez Estela
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital EsSalud Gustavo Lanatta Luján.
Av. Francisco Vidal 707, Huacho. Perú
E-mail: dariovas49@hotmail.com

Influenza A(H1N1), reporte de casos que presentaron complicación respiratoria severa, durante el período de invierno del año 2013

Alfredo Guerreros^{1,2}, Hernando, Torres-Zevallos², Rafael R. Reaño¹,
Martín Tarazona³, Jorge Gómez⁴

RESUMEN

A continuación, se presentan los cinco casos confirmados de influenza A(H1N1) de mayor severidad, que se presentaron en nuestra institución. Se muestran los aspectos más relevantes en cuanto a su sintomatología, antecedentes, diagnóstico por imágenes, tratamiento y evolución. Todos se presentaron durante el invierno de 2013.

Palabras clave: Gripe. H1N1. Influenza A. Neumonía.

Influenza A (H1N1), report of cases showing severe respiratory complication, during winter 2013

ABSTRACT

Here, the five more severe confirmed cases of influenza A (H1N1) we found in our institution are presented. The most relevant aspects regarding to symptomatology, records, diagnostic imaging, treatment and progress, are shown. All of them appeared in winter 2013.

Key words: Flu. H1N1. Influenza A. Pneumonia.

1. Servicio de Neumología, Clínica Internacional, Lima, Perú.

2. Unidad de Investigación, Clínica Internacional, Lima, Perú.

3. Centro de Diagnóstico por Imágenes, Clínica Internacional, Lima, Perú.

4. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud, Lima, Perú

Cómo citar el artículo: Guerreros A, Torres-Zevallos H, Reaño RR, Tarazona M, Gómez J. Influenza A(H1N1), reporte de casos que presentaron complicación respiratoria severa, durante el período de invierno del año 2013. *Interciencia*. 2013;4(3):126-133

INTRODUCCIÓN

La influenza es una infección respiratoria aguda altamente contagiosa, causada por el virus del mismo nombre. La enfermedad es de comportamiento epidémico, usualmente leve y autolimitada, pero se pueden presentar complicaciones en grupos de riesgo: ancianos, niños menores de cinco años, y personas de todas las edades que tengan obesidad o enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, etc. Hay tres tipos de virus de influenza: A, B y C. Los virus de influenza A se clasifican en subtipos por la combinación de dos proteínas de su superficie, que son la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N), como hay 16 subtipos de H y 9 subtipos de N, existen 144 subtipos de influenza A, que circulan y se transmiten entre las aves silvestres acuáticas (reservorios naturales).

La epidemiología de la influenza está íntimamente ligada al virus circulante. La influenza estacional o interpandémica —como se la conoce— ocurre cada año, y es causada por la circulación de los virus de influenza A o B. Estos virus estacionales evolucionan gradualmente a través de mutaciones y consecuentes cambios antigénicos, en las glicoproteínas de superficie hemaglutinina y neuraminidasa, lo que les permite escapar parcialmente de la inmunidad del huésped. A este hecho se le denomina «deriva antigénica»: periódicamente, un nuevo segmento completo o segmento de gen, pueden ser introducidos a través de la recombinación o reordenamiento del genoma, dando como resultado la aparición de un nueva variante de virus de influenza A, a la que la población tiene poca inmunidad, este hecho es conocido como cambio o salto antigénico, y es capaz de ocasionar una pandemia con una alta tasa de ataque global. Los virus pandémicos con una nueva hemaglutinina también pueden emerger por mutación de un virus de influenza animal con transmisión humana posterior, tal como ocurrió en 1918¹. La aparición de casos sucede durante los meses de invierno², sin embargo, no se conoce del todo el comportamiento de aparición en las zonas tropicales³, dado que pueden variar mucho dependiendo de la geografía de cada región en particular⁴.

Los síntomas predominantes son: fiebre elevada, tos, cefalea, malestar general, mialgia y cansancio extremo,

se ha descrito que los casos más severos de influenza ocurren en pacientes con antecedentes patológicos⁵. A continuación, se reporta la revisión retrospectiva de cinco casos, ocurridos entre los meses de junio y agosto de 2013.

REPORTE DE CASOS

CASO 1

Hombre de 24 años de edad, acudió a emergencia por presentar tos con expectoración amarillenta, fiebre persistente a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico durante cinco días con amoxicilina 500 mg 3 veces/día vía oral (VO), náuseas, vómitos, congestión nasal, dolor de garganta y cefalea; no reportó antecedentes patológicos. Al examen físico, el paciente presentó: temperatura de 38,9 °C, deshidratación, orofaringe severamente congestiva, respiración «ruda» en ambos hemitórax, índice de masa corporal (IMC): 25,5 Kg/m², saturación de oxígeno (SaO₂): 97 %. Los diagnósticos presuntivos fueron: faringitis aguda por germen atípico y neumonía atípica adquirida en la comunidad, por lo que se indicó internamiento.

En hospitalización los síntomas persistieron, la temperatura máxima llegó a 39,4 °C, aparecieron paulatinamente crepitantes finos, primero en hemitórax izquierdo, luego en ambos hemitórax, y posteriormente se evidenció leucopenia e hipoxia. En el cuarto día de hospitalización persistieron los síntomas y signos y no se evidenció mejoría. Al quinto día de hospitalización llegó el resultado de PCR que dio positivo a influenza A(H1N1) y se inició tratamiento con oseltamivir 75 mg 2 veces/día VO. A partir del inicio del tratamiento, el paciente evolucionó positivamente hasta el octavo día de hospitalización, en que se le dio el alta. Paralelamente, al sexto día de hospitalización, el cultivo de esputo resultó positivo a *Pseudomona aeruginosa*, por lo que el diagnóstico final fue gripe A(H1N1) complicada con neumonía. El paciente recibió tratamiento antibiótico con sulbactam 500 mg/ampicilina 1000 mg 3 veces/día endovenoso

(EV) los dos primeros días de la hospitalización, y luego pasó a ceftriaxona 2 g, 1 vez al día EV y azitromicina 500 mg 3 veces/día VO los cinco días posteriores. Una semana después del alta fue evaluado en consulta ambulatoria, presentando buena evolución y ningún síntoma.



Figura 1. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de pulmón, muestra opacidades parenquimales asociadas a vidrio esmerilado de localización subpleural, en el segmento basal posterior derecho.



Figura 2. TCAR de pulmón, muestra opacidades en vidrio esmerilado de localización broncovascular, segmento apical del lóbulo inferior izquierdo.

CASO 2

Hombre de 42 años de edad, ingresó a emergencia derivado de consulta ambulatoria por presentar dificultad respiratoria. Dos días antes había acudido a consulta externa en otorrinolaringología, donde se le diagnosticó rinofaringitis aguda. El cuadro

se inició como un catarro, con fiebre persistente, tos, dificultad respiratoria, esputo con sangre y apetito disminuido. Presentó antecedentes de rinitis alérgica, asma y alergia a la penicilina. Al examen físico, el paciente presentó: temperatura de 38,5 °C, IMC: 25,3 Kg/m², orofaringe congestiva y se auscultaron ronos difusos y crepitantes en la parte inferior de ambos hemitórax. Los diagnósticos presuntivos fueron: neumonía, posible tuberculosis, posible influenza.

En hospitalización hubo persistencia de los síntomas y signos respiratorios, la temperatura máxima llegó a 39,0 °C, linfopenia, hipoxemia, se inició tratamiento con ertapenem 1 g 1 vez/día EV y oseltamivir 75 mg 2 veces/día VO. Al tercer día de hospitalización, los resultados de PCR para influenza A(H1N1) fueron positivos, y se continuó con la terapia antimicrobiana ya descrita. A partir del cuarto día de hospitalización la evolución fue favorable, sin embargo, los síntomas y signos respiratorios fueron desapareciendo muy lentamente. Finalmente, se le dio de alta al día 11 de hospitalización; durante la hospitalización el paciente completó 7 días de tratamiento con oseltamivir y ertapenem. El paciente acudió a controles y persistieron los episodios de tos con flema tras dos meses del evento, por lo que se



Figura 3. Radiografía de tórax posteroanterior, muestra radio opacidades de aspecto parenquimal de bordes imprecisos a nivel parahiliar derecho.

le diagnosticó un cuadro de hiperreactividad bronquial.

CASO 3

Mujer de 53 años de edad, se le hospitalizó por presentar fiebre, tos con flema y rasgos de sangre, vómitos, falta de aire, antecedentes patológicos: asma, hipotiroidismo, obesidad, e hipertensión arterial. Al examen físico presentó crepitantes en parte inferior de hemitórax izquierdo y sibilantes en hemitórax derecho, los diagnósticos iniciales fueron neumonía atípica y broncoespasmo, por lo que se inició tratamiento con ceftriaxona EV. Empeoró la falta de aire, se agregó taquipnea, no se auscultaba el murmullo vesicular en la parte inferior de ninguno de los dos hemitórax, presentaba crepitantes y sibilantes difusos bilateralmente, alcalosis respiratoria, la SaO_2 : 79 % —a pesar de llevar cánula binasal con flujo de 5 L/min. Al tercer día de la hospitalización, pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por empeoramiento del cuadro respiratorio.

En UCI, al examen físico presentó crepitantes y roncales bilaterales, no se auscultaba el murmullo vesicular globalmente, tenía una PaO_2 de 71 % y leucopenia. Los diagnósticos de ingreso a UCI fueron insuficiencia respiratoria aguda tipo I, neumonía atípica y asma. La paciente tuvo una muy mala evolución clínica y radiológica; al segundo día se inició ventilación mecánica, al quinto día llegó el resultado de PCR que dio positivo para influenza A(H1N1). La paciente estuvo en la UCI por 39 días, el cuadro respiratorio mejoró el día 13 y desde allí muy lentamente, los diagnósticos de UCI fueron: síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), neumonía severa, shock distributivo, sepsis, obesidad y fibrosis pos SDRA. El tratamiento recibido fue oseltamivir, piperacilina/tazobactam, hidrocortisona y soporte ventilatorio. La paciente continuó 7 días más en hospitalización antes del alta. Seguimiento: la paciente presenta enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) como secuela del cuadro respiratorio y úlcera sacra.

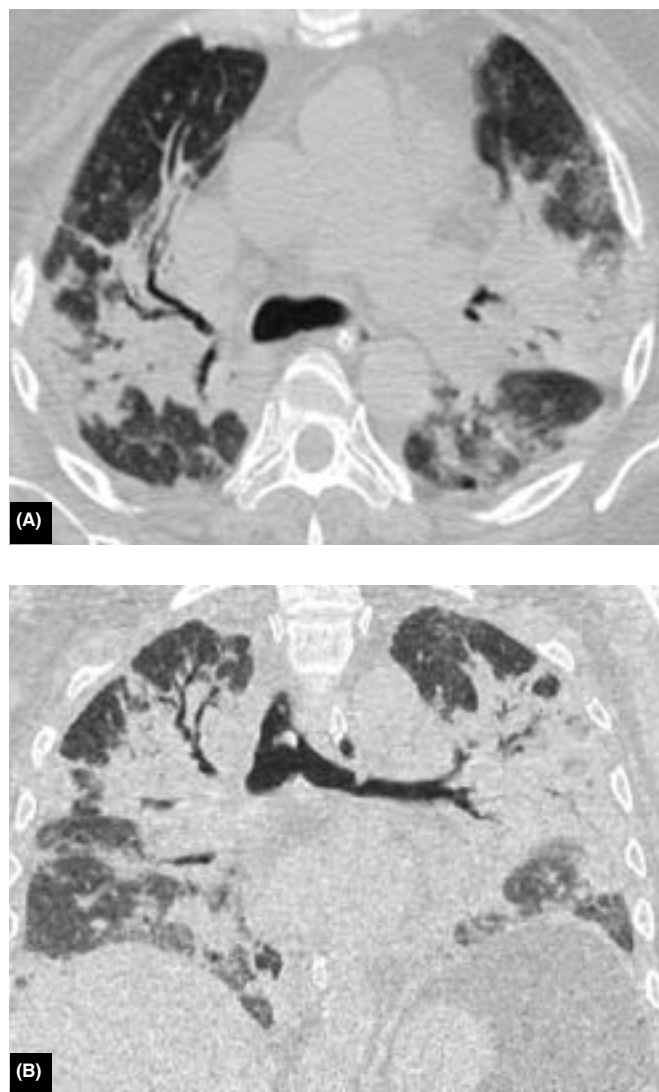


Figura 4. TCAR de pulmón, axial (A) y coronal (B), extensas áreas de consolidación, de localización central y periférica, con presencia de broncograma aéreo; compromiso en vidrio esmerilado en el resto de los campos pulmonares.

CASO 4

Hombre de 84 años de edad, fue conducido a emergencia por presentar dificultad respiratoria, tos con expectoración, y fiebre. El cuadro inició 6 días antes con congestión nasal e incremento progresivo de la tos. Antecedente de enfermedad de Alzheimer en estado avanzado. Al examen físico se observó: roncales en ambos hemitórax, crepitantes en parte inferior de hemitórax derecho; diagnóstico presuntivo: posible neumonía, por lo que se indicó internamiento.

En hospitalización, hubo mala evolución del cuadro respiratorio; al tercer día se realizó endoscopía digestiva para colocación de sonda nasogástrica, se evidenció sangrado de origen respiratorio; al cuarto día pasa a UCI por empeoramiento del cuadro respiratorio.

El día 1 en la UCI se le colocó en ventilación mecánica, en ese momento se evidenció sangrado de vía respiratoria inferior y aumento de las secreciones respiratorias. El día 2 se tuvo el resultado positivo para influenza A(H1N1) y se inició tratamiento con oseltamivir. Presentó mala evolución del cuadro, se comprometieron otros sistemas, disminuyó la diuresis, hubo incremento de edemas, presentó hipoglicemia, linfopenia y aumento del compromiso pulmonar en las imágenes, cultivo de esputo positivo para *Candida albicans*. Diagnósticos: síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, influenza A(H1N1) complicada con neumonía severa, se agregaron: shock séptico distributivo, hipopotasemia, acidosis respiratoria, hipercapnea, y el día 14 en la UCI, se agrega disfunción multiorgánica y falla renal, por lo que fallece el día 15 en la UCI.



Figura 5. Radiografía de tórax anteroposterior, opacidades parenquimales en ambas bases con presencia de broncograma aéreo.



Figura 6. Radiografía de tórax anteroposterior, extenso compromiso parenquimal en la totalidad de ambos campos pulmonares.

CASO 5

Hombre de 40 años, acudió a emergencia por presentar dificultad respiratoria progresiva, tos y fiebre. El cuadro inició con catarro tres semanas antes, fiebre y tos. Antecedentes patológicos: refirió contacto con persona con gripe que se encontraba hospitalizada, obesidad (IMC = 31,6 kg/m²) e hiperglicemia. Recibió azitromicina 500 mg 1 vez/día VO, prednisona 20 mg 1 vez/día VO y salbutamol inhalado a demanda, hasta dos días antes del ingreso. Al examen físico se observó una presión arterial (PA) de 155/91 mmHg, SaO₂ de 97 %; aparato respiratorio, se auscultaba crepitantes en la parte inferior de ambos hemitórax. Diagnósticos de ingreso: neumonía a foco múltiple, influenza complicada, descartar tuberculosis. El primer día pasó a UCI por haber presentado empeoramiento progresivo del cuadro respiratorio, disminución en la saturación de oxígeno (90 %) y evidencia de severo compromiso neumológico en las imágenes; se inició desde el primer día con oseltamivir. Al segundo día se confirmó el resultado positivo (PCR) para influenza A(H1N1). Al tercer día se obtuvo información sobre automedicación con prednisona vía oral por dolor de rodilla, el paciente refirió su uso habitual.

Cuadro estacionario, la SaO₂ se encontraba entre los 85 % y 90 %, se le indicó mascarilla de alto flujo (FiO₂: 0,60). Al día 9 de UCI no se evidenciaba ninguna mejoría clínica, presentó incremento del compromiso radiológico, estuvo

en todo momento a la expectativa para iniciar ventilación mecánica. Para el día 14 presentó mejoría clínica, a partir de ese día la evolución fue favorable pero lenta. El día 17 pasó a mascar de Venturi con FiO_2 de 0,35; el día 21 pasó a hospitalización. Diagnósticos de UCI: SDRA, neumonía, influenza A(H1N1), insuficiencia respiratoria tipo 1 y obesidad. Recibió tratamiento con oseltamivir 150 mg 2 veces/día VO por 14 días, bromuro de ipratropio inhalado. Se le dio de alta el día 40 e indicándosele oxígeno con cánula binasal. Seguimiento: dos meses después del alta, el paciente presenta enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) como secuela del cuadro respiratorio, y se le ha diagnosticado también síndrome de Cushing, diabetes mellitus 2 y dislipidemia.



Figura 7. TCAR pulmonar coronal (A) y axial (B), muestran extenso compromiso en vidrio esmerilado en la totalidad del campo pulmonar derecho y basal izquierdo, opacidad parenquimal en ambos ápices.

DISCUSIÓN

La presentación de los casos severos de infección por influenza A(H1N1) en nuestra institución coincide con el incremento de la circulación de este virus en Lima Metropolitana y el Callao, entre las semanas epidemiológicas 20 a la 41 del año 2013, se confirmaron 561 casos con 52 defunciones, de un total de 1 724 casos con 120 defunciones notificados en todo el Perú^{6,7}.

De los 5 casos reportados, los casos 1 y 2, no tenían factores de riesgo para complicaciones por la infección por los virus de influenza, mientras que los demás presentaban asma, obesidad, enfermedad neurológica crónica, diabetes mellitus tipo 2, y tratamiento prolongado con corticoesteroides. Sólo un caso falleció: hombre de 84 años con SDRA y falla multiorgánica.

Este rebrote de la propagación del virus de influenza A(H1N1) en el Perú y otros países, Tim Uyeki⁸ sugiere, que a pesar de su circulación desde el año 2009, la inmunidad de la población no es lo suficientemente alta y muchas personas siguen siendo susceptibles. Hasta la fecha, los datos de vigilancia no proporcionan evidencia de un *drift* o deriva antigénica significativa en las cepas de virus circulantes, por lo que la susceptibilidad podría ser debido a la presencia de un número sustancial de personas previamente no infectadas y no vacunadas, o disminución de la inmunidad por una infección previa⁸.

Tres subtipos de influenza circulan en la población: A(H3N2), A(H1N1) y B, y la mayoría de las vacunas comerciales contra la influenza, incluyen una cepa representativa de cada uno de estos subtipos. Los cambios graduales en los antígenos de superficie del virus, generan nuevas cepas de influenza que evaden la inmunidad de la población, por lo que la composición de la vacuna de la influenza debe actualizarse periódicamente para reflejar estos cambios. En ocasiones, un virus nuevo de la influenza como el virus de A(H1N1)pdm09, emerge de un reservorio animal del virus de influenza y se vuelve transmisible entre los seres humanos, lo que requiere un rápido desarrollo de una nueva vacuna antipandémica, y posterior incorporación de un nuevo antígeno en la vacuna de la influenza estacional⁹.

Se describe que los síntomas respiratorios de la influenza, son muy difíciles de distinguir de los de otros patógenos respiratorios. Se ha descrito síntomas sistémicos como dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, mialgia, acompañados de síntomas y signos del tracto respiratorio —particularmente tos y dolor de garganta— en muchos casos el paciente suele recordar el día exacto del inicio de los síntomas, sin embargo, el espectro clínico de presentación es amplio, de leve a severo, hay cuadros sin fiebre similares a los de un resfrío común, hasta severa postración con pocos síntomas y signos respiratorios. La fiebre suele presentarse en rangos de 38 °C a 41 °C, el dolor de cabeza suele ser generalizado o frontal. La complicación más frecuente suele ser la neumonía, que puede ser primaria —es decir causada por el virus de la influenza— secundaria —por infección bacteriana— o mixta.

En el Perú, se sabe que existe marcadas diferencias climáticas entre las regiones, por ejemplo, los departamentos de la zona sur (Cusco, Arequipa y Puno) difieren notablemente en cuanto al clima del oriente peruano¹⁰, es de suma importancia determinar la estacionalidad del país a fin de establecer los calendarios de vacunación^{11,12}.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Widdowson MA, Monto AS. Epidemiology of influenza. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, editors. Textbook of Influenza. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 250-66.
2. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*. 1999;17. Suppl 1:S3-10.
3. Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions. *PLoS Med*. 2006;3(4):e89.
4. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1434-42.
5. Fajardo-Dolci G, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez FJ, Lamy P, Arboleya-Casanova H, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública Mex*. 2009;51:361-371.
6. Gomez J. Incremento de la circulación de virus de influenza A(H1N1)pdm09 en Lima Metropolitana y el Callao. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2013;22(28):608-9.
7. Arrasco J, Bueno C. Situación actual de la Influenza AH1N1 en el Perú, a la SE 41 - 2013. *Bol Epidemiol (Lima)*. 2013;22(41):880-1.
8. Uyeki TM. Preventing and Controlling Influenza with Available Interventions. *N Engl J Med*. 2014.
9. Richard SA, Viboud C, Miller MA. Evaluation of Southern Hemisphere influenza vaccine recommendations. *Vaccine*. 2010;28(15):2693-9.
10. Forshey BM, Laguna-Torres VA, Vilcarromero S, Bazan I, Rocha C, Morrison AC, et al. Epidemiology of influenza-like illness in the Amazon Basin of Peru, 2008-2009. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010;4(4):235-43.
11. Moura FE, Perdigao AC, Siqueira MM. Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(1):180-3.
12. Yu H, Alonso WJ, Feng L, Tan Y, Shu Y, Yang W, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in china and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modeling of surveillance data. *PLoS Med*. 2013;10(11):e1001552.

Correspondencia:

Alfredo Guerreros
 Clínica Internacional
 Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima 01, Perú
 Teléfono: (51 1) 619 6161 anexo: 5004
 Fax: (51 1) 431 9677
 Celular: (51) 986 642 343
 E-mail: aguerreros@cinternacional.com.pe



Factores emocionales en medicina

Raúl León-Barúa¹

Ponencia realizada el 26 de junio de 2013, en la reunión mensual del grupo GRESH (Grupo para el estudio del ser humano), Casa Honorio Delgado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Miraflores, Perú.

El ser humano es un todo indivisible, pero dependiendo del método que se emplee para estudiarlo, uno puede encontrar en él: estructuras anatómicas, procesos fisiológicos, biofísicos, bioquímicos y psicológicos. El ser humano vive en su medio ambiente natural y en su medio ambiente artificial, el natural es el conjunto de cosas que no podemos modificar, por ejemplo el frío, el calor, la sequedad, la humedad, el influjo de la altura; y lo artificial es lo que el ser humano crea para tener una mejor relación con los factores de su medio ambiente.

Por otro lado, hemos llegado a la conclusión de que las enfermedades no tienen una causa, sino múltiples causas o factores determinantes, que actuando en conjunto y relacionándose entre sí, dan lugar a la enfermedad, en esto me ayudó mucho estudiar la Teoría General de Sistemas por Von Bertalanffy¹: la multifactorialidad de las cosas.

Se habla generalmente de etiopatogenia, es decir, cuáles son los factores y cambios etiopatogénicos, pero es mejor separar lo que es etiología de lo que es patogenia.

LA ENFERMEDAD Y SUS CAUSAS: LO MULTIFACTORIAL

Etiología es todo un conjunto de factores que están presentes antes de que la enfermedad sea tal, y factores patogénicos, son aquellos que están presentes cuando la enfermedad ya comienza a aparecer. Factores etiológicos: i) externos son físicos: frío, calor, sequedad, humedad, baja presión atmosférica; químicos: tóxicos, venenos, hipovitaminosis; biológicos: virus, bacterias y parásitos patógenos; sociales: hacinamiento, que favorece muchas veces el contagio de enfermedades, y tiene efectos psicológicos muy importantes; ii) factor etiológico externo e interno: lo psicológico, esto porque cuando uno recibe el impacto de un cambio externo, este impacto a su vez, recibirá una interpretación psicológica, esto depende de cómo la persona interpreta lo que está experimentando; por ejemplo, si el esposo en un matrimonio fallece y este era un matrimonio maravilloso, por supuesto que esta será una causa de sufrimiento muy grande para la mujer; pero si el esposo era un canalla que abusaba físicamente de ella, de los hijos, y no le daba lo suficiente para vivir, entonces si fallece, ella puede simular una pena, pero le cambia la vida completamente, pues tendrá más facilidades para vivir mejor; iii) factores etiológicos internos: son los que forman la constitución de la patología, y como parte de la constitución hay una predisposición genética, congénita y adquirida. En contraparte a estos factores existe la capacidad de resistencia frente a factores agresivos.

1. Profesor Emérito, Profesor Investigador, Titular de la Cátedra de Historia y Filosofía de la Medicina, Profesor de la Escuela de Postgrado «Víctor Alzamora Castro», Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

PATOGENIA

Cuando todo esto está en juego, comienza a producirse la enfermedad: al principio hay alteraciones fisiológicas que pueden llevar a alteraciones anatómicas, lo anatómico puede producir alteración fisiológica, y aquí sucede una combinación —los factores psicológicos también son bastante importantes— y cuando comienza la enfermedad, aparecen los síntomas, es decir, lo que la persona siente, y los signos, que es lo que el médico encuentra al examinar con cuidado al paciente.

ENFERMEDAD Y DOLENCIA

Un aspecto muy importante es el de «enfermedad-dolencia». Esto lo aprendí cuando tuve oportunidad de conversar con el Dr. Carlos Alberto Segúin, y en el libro «Enjuiciamiento de la medicina psicosomática»², del profesor Honorio Delgado. Este concepto que los americanos después también lo han sacado como *diseases and illness*, es un aspecto importantísimo para hacer una buena medicina; por ejemplo, para ilustrar esto, les comento mi experiencia con un paciente joven, al que saludo en un día de verano con gran calor, y al darle la mano noto que la tiene fría y sudorosa, al conversar con él, me manifiesta que tenía flatulencia, dolor de origen colónico, estreñimiento alternado con diarrea... si yo me hubiese preocupado solamente de esto, no me habría dado cuenta de lo que este joven estaba sufriendo. Le expliqué que lo más probable es que tuviera parásitos, malabsorción de lactosa, o síndrome de intestino irritable. Me quedó mirando y me dijo: «... mi padre que ya tenía sesenta y tantos años, tuvo síntomas parecidos a los míos y se le encontró un cáncer de colon, y este cáncer terminó con su vida... », es decir, esta era la interpretación que él hacía de lo que sentía, de lo que experimentaba, del sufrimiento que tenía con esto. Traté de tranquilizarlo, le dije que era muy poco probable que tuviera lo mismo, «... usted es una persona joven», le dije. Le hice sus exámenes y se resolvió, por supuesto todo de una forma sencilla, o sea, el concepto «enfermedad-dolencia» es importantísimo.

ESTRÉS O SÍNDROME DE ADAPTACIÓN GENERAL

Los factores etiológicos poco intensos inducen una reacción local y específica, por ejemplo, entra una espina en la piel de la mano y hay una reacción local en la mano. Pero factores etiológicos intensos, inducen una reacción generalizada e inespecífica, que ha sido llamada, por Hans Selye, «estrés» o «síndrome general de adaptación»^{3,4}. Cuando se produce el estrés en el hipotálamo —que es donde se genera todo esto—, salen impulsos y sale también la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) que estimula a la hipófisis; de esta, sale la ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) que estimula la corteza suprarrenal, en donde se produce gran cantidad de cortisona o cortisol, también la estimulación del *locus coeruleus* —ubicado en la base cerebral—, y salen impulsos hacia el sistema nervioso simpático y parasimpático, y esto estimula a la médula suprarrenal que libera adrenalina y noradrenalina, es decir, hay una serie de modificaciones en los diferentes órganos del cuerpo, y se produce todo un cambio relacionado con lo que ha sido llamado estrés por Selye. Los posibles efectos del estrés por el aumento en la producción de cortisol, pueden ser osteopenia u osteoporosis —esto lo hemos estudiado ya— y no solo es por una falta de hormonas o ejercicio, sino que también los factores psicológicos tienen un papel importante: enanismo en niños, esteatosis de órganos, dislipidemia, enfermedad ulcerosa péptica, trastornos digestivos funcionales, hipertensión arterial —sobre todo cuando hay ira, cólera, irritabilidad—, problemas coronarios, infertilidad... por ejemplo, he tenido oportunidad de estudiar matrimonios de gente joven, que se había casado, había pasado varios años y no tenían hijos, entonces adoptan un hijo, lo reciben con un cariño inmenso, su vida cambia completamente, y comienzan a tener hijos de forma natural; o sea, al recomponerse el estado emocional, vino una fertilidad enorme.

AGOTAMIENTO NERVIOSO

Pávlov^{5,6} hizo trabajos muy interesantes. En uno de sus experimentos con perros, cuando el animal estaba expuesto a una situación incierta

—en lo que se refiere a recompensa o castigo— lo que hacía Pávlov era fijar a los perros en situación de confinamiento, y en una pantalla aparecía un círculo rojo e inmediatamente venía comida; se repitió esta asociación hasta producirse un reflejo condicionado, en el que las glándulas salivales del perro, apenas este veía el círculo rojo, comenzaban a secretar, es decir, se preparaba para comer. Es entonces que una alumna y colaboradora de Pávlov tuvo una idea muy interesante: al mismo perro ya condicionado, se le presentaba un óvalo rojo, al principio el perro mostraba entusiasmo, pero no venía comida tras el óvalo, cuando presentaban el círculo, sí, pero con óvalo no. Al poco tiempo, cuando aparecía el óvalo no le daba ninguna importancia, aquí viene la idea genial de esta doctora: comienza a reducir el diámetro mayor del óvalo, hasta que se va acercando al círculo, y cuando llega a una relación de 5 a 4 en los diámetros, entonces el perro entra completamente en un estado de inseguridad, y describen que estando en esta condición, al principio había ansiedad e irritabilidad, pero luego se dejaba caer completamente con las patas totalmente extendidas y ya no le interesaba la comida, como en un estado de agotamiento, y una cosa muy interesante es que con la pata comenzaba a dar golpes a manera de reflejo compulsivo.

EL ESTRÉS PSICOLÓGICO EN EL SER HUMANO

Pérdida de un ser u objeto amado, un conflicto externo con otras personas, o interno cuando uno tiene duda de lo que uno puede hacer... cuando hay un cambio de país, de vivienda o de trabajo, ajuste con su medio social...

Estrés de otros tipos: aislamiento o soledad, frustración o sensación de incompetencia.

El estrés emocional tiende a inducir ansiedad y depresión, lo hemos observado al estudiar meteorismo^{7,8,9}, tuberculosis¹⁰... otro punto muy interesante que hemos observado es que al encontrar ansiedad y depresión, presentaban niveles altos de somatización, obsesión-compulsión, cólera, hostilidad... o sea, varios desórdenes emocionales, o desorden emocional con diversas manifestaciones¹¹;

en esto —en referencia al DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)— se hace una separación completa de ansiedad, somatización, depresión, cólera hostilidad, como entidades totalmente separadas y nosotros las hemos encontrado juntas¹², parecido a lo que Pávlov encontraba en los perros. Esto ha sido publicado en varias revistas, y a través del tiempo, los autores del DSM IV han dicho que efectivamente, cuando hay depresión hay somatización, obsesión-compulsión o ansiedad, entonces hablan de comorbilidad, o sea, como si se tratara de entidades morbosas diferentes pero que por azar se presentan juntas. El Dr. Javier Mariátegui nos ayudó a hacer un trabajo con el Dr. Accinelli¹³, también publicado, en el Instituto Honorio Delgado-Hideyo Noguchi (Lima, Perú), en el que estudiamos a personas que habían sido diagnosticadas como depresivas, al aplicar el *Symptom Checklist-90*, todos sus componentes salieron altos, les dieron tratamiento con antidepresivos, y luego al aplicar el mismo test, todo se había normalizado, entonces, ¿son entidades diferentes con una etiopatogenia diferente?, o ¿son la misma cosa y están unidas completamente?, inclusive, a los medicamentos antidepresivos, ¿deberían llamárseles «antidepresivos»? ¿o son «antidesórdenes emocionales»?... habrá que buscarles otro nombre.

SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN

Síntomas de depresión que siempre estudiamos en nuestros pacientes: ansiedad, irritabilidad, tristeza, sensación de que no vale la pena vivir—que cuando es muy intensa hay que tener mucho cuidado, pues puede llevar al suicidio—cansancio o agotamiento, se amanece cansado o agotado y el cansancio disminuye con la actividad, o se presenta cansancio con menos actividad diaria que antes, pérdida, o por el contrario exageración del apetito, por ejemplo en personas que quieren conservar su línea, si el apetito aumenta, es un factor negativo más desde el punto de vista psicológico. Dificultad para concentrarse o pensar claramente, olvidos, pérdida de interés en cosas que siempre han interesado, pérdida de libido o interés sexual, trastornos del sueño, despertar muy temprano, dificultad para conciliar el sueño, despertar varias veces en la noche, pesadillas, sensación de sueño insuficiente, somnolencia diurna.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS DE LA DEPRESIÓN?

Las enfermedades o trastornos antes mencionados en relación con el estrés emocional, también hay cambios vegetativos, disminución del umbral doloroso... este último es un punto que nos sirve mucho en clínica, se ha demostrado que cuando hay depresión o este cuadro de agotamiento, hay una baja en la concentración de endorfinas, esto en estudios donde se ha tomado muestras de líquido cefalorraquídeo, ha demostrado que cuando se trata a la persona, sube el umbral doloroso, es decir, la persona resiste mucho mejor a enfermedades que causan dolor. Otro efecto de la depresión es el compromiso del estado inmunológico: se ha demostrado que cuando hay depresión hay una baja en la cantidad de linfocitos citotóxicos y de las natural killer cells, entonces la persona está mucho más predispuesta a sufrir enfermedades infecciosas o tumorales. He tenido ocasiones de ver pacientes con VIH, y sucede a veces, que cuando muere un ser muy querido por ellos, pasan de ser portadores, automáticamente a sida; otras veces he visto personas que cuando tienen a la esposa gravemente enferma, ellos se vienen abajo y mueren junto con la esposa.

BIOQUÍMICA DE LA DEPRESIÓN

Desde el punto de vista farmacológico, se ha llegado a algunas conclusiones sobre depresión: en la neurona presináptica se forma serotonina u otras sustancias, se acumula en sus sitios de depósito y cuando se transmite el impulso a la neurona postsináptica entonces son liberadas. En el caso de la serotonina hay una recaptación de la sustancia a manera de ahorro. También existen en la neurona postsináptica, receptores que regulan la entrada de los neurotransmisores, para que no sea excesiva y se transmita el impulso, así como para que se realicen los cambios que tengan que producirse metabólicamente.

En depresión se ha medido la cantidad de neurotransmisores, y estos bajan bastante, los receptores en la neurona postsináptica aumentan mucho su sensibilidad; hay una hipersensibilidad, o sea, hay hiperactividad de la neurona postsináptica e hipoactividad de la presináptica. Y cuando uno da antidepresivos, estos se demoran dos o tres semanas

para que surtan efecto y esto hay que advertirlo a los pacientes; pero cuando se han hecho estudios en animales, los neurotransmisores aumentan de inmediato cuando uno da el medicamento, sin embargo, el efecto se produce dos o tres semanas después, entonces parece que esta hipersensibilidad tiene que bajar con el tiempo en la neurona postsináptica, para que la transmisión sea buena y la persona se sienta bien.

¿CUÁLES SON LAS POSIBLES FORMAS DE TRATAMIENTO PARA LA DEPRESIÓN?:

Psicoterapia, el Dr. Jerome D. Frank de la Universidad Johns Hopkins, un gran amigo, estudió mucho la psicoterapia; él pensaba que uno de los factores más importantes era incrementar las esperanzas de curación en el paciente, y hacerle recuperar la sensación de dominio sobre su problema. Esto lo empleo mucho en mi práctica clínica, cuando veo a un paciente, en primer lugar no lo dejo allí en la nebulosa, le explico brevemente las posibilidades que hay, lo que tenemos que investigar... cuando lo voy examinando le digo todas las cosas positivas que voy encontrando, por ejemplo, «su nivel de hemoglobina está muy bien... sus palmas y conjuntiva del ojo se ven muy bien... no tiene nada de nódulos en la tiroides... no hay ganglios... sus pulmones están completamente limpios, su corazón lo mismo...», o sea, son pequeñas palabras que ayudan a que la persona se levante. Esto lo publicaron en la revista «Diagnóstico»¹⁴, la psicoterapia que uso en pacientes.

La terapia cognitiva es muy importante, el psicoanálisis hecho por personas expertas, también es muy reconocido y ayuda a las personas a salir de su estado de agotamiento nervioso; el ejercicio físico, la musicoterapia, las técnicas de relajación y meditación para bajar el estrés y los desórdenes emocionales, la resiliencia, la psicología positiva de Martin Seligman, la contribución de Viktor Frankl con la logoterapia... él estuvo en un campo de concentración, se salvó y creo una nueva forma de psicoterapia que es la búsqueda del sentido de la vida; y por último, el empleo—por supuesto—de medicamentos antidepresivos.

ABORDAJE DEL PACIENTE

Otra cosa muy importante al hacer el diagnóstico de un paciente, es: ¿lo catalogo como depresión, o les hablo de agotamiento nervioso?¹⁵, les explico también a los pacientes sobre los medicamentos antidepresivos. George Miller Beard un gran neurólogo, estudió a personas que estaban sometidas a un gran estrés emocional y llegó a la conclusión de que había en estos pacientes un estado de agotamiento nervioso al que le puso el nombre de «neurastenia». El nombre de neurastenia se ha peyorado mucho, y a nadie le gusta que le digan que es neurasténico, pero a mis pacientes le explico: «...usted, por la tensiones que ha tenido, ha entrado en un estado de agotamiento nervioso, el cerebro es como una batería, si usted arranca y arranca su carro y no la recarga, entonces se produce un agotamiento de todo el sistema eléctrico de la batería...». Medicación: cuando les voy a dar un antidepresivo, muchos se rehúsan argumentando que les producirá hábito o dependencia, entonces les explico lo siguiente: «...usted tiene un estado de agotamiento nervioso, lo que he encontrado en estos medicamentos es que cuando uno los maneja en forma suave y con dosis moderadas, los resultados son buenos dos a tres semanas después...». Una cosa muy importante, nunca he tenido con amitriptilina, sertralina, paroxetina... casos de dependencia; no hay adicción, que es una cosa que le preocupa a los pacientes y esto influye positivamente en ellos y toman automáticamente su medicación.

Para terminar... tuve la oportunidad de estudiar la investigación del Dr. Jay M Weiss¹⁶. Él había hecho experimentación en ratas: i) una rata sujeta, nada más, ii) otra rata sujeta a la que se le lanzan pequeños impulsos eléctricos, pero si con su hocico tocaba un disco paraba los impulsos eléctricos—inclusive si calculaba el tiempo y tocaba el disco antes de que se presentara el impulso eléctrico— iii) otra rata que por más que hacía esfuerzos de tocar con el hocico el disco, de todas maneras le caía el efecto eléctrico. Después del experimento, la cantidad de úlceras en el estómago era tremendamente mayor en las ratas que hacían grandes esfuerzos para controlar los impulsos y no conseguían un efecto en absoluto. Entonces hicimos un test, que ya lo

estamos usando en la práctica, al que llamamos «Test de Problemas, afrontamientos y logros», en este test se le explica a la persona contestar según lo siguiente:

No tengo problemas ni dificultades en absoluto	— — — — —	Tengo problemas y dificultades muy grandes
No realizo esfuerzos para resolver mis problemas y dificultades en absoluto	— — — — —	Realizo muy grandes esfuerzos para resolver mis problemas y dificultades
Con mis esfuerzos no consigo resolver mis problemas y dificultades en absoluto	— — — — —	Con mis esfuerzos consigo resolver totalmente mis problemas y dificultades

De modo que hacia el lado que se inclina la respuesta se coloca un aspa, poniéndole puntaje del 1 al 5 y multiplicando los números que se obtienen de los afrontamientos (segunda línea) y de los logros (tercera línea) sale un número que se compara con los niveles de depresión usando el *Beck Depression Inventory*¹⁸, cuando hay un puntaje de 8 o más. Entonces a mis pacientes les doy esto y en dos minutos llenan el test, y de acuerdo con el nivel que se obtiene, sé cómo está su estado emocional; con esto me he «metido» a probar diferentes métodos para que los pacientes no vean sus problemas en forma tan negativa, que piensen un poquito mejor, me pongo a abordar esos problemas que le causan tensión, y trato de conseguir mejores resultados. Uno sin querer va entrando en psicoterapia al tratar de ayudar a las personas.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO
Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor no reporta conflicto de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Von Bertalanffy L. General System theory: Foundations, Development, Applications. Revised ed. New York: George Braziller; 1976.
2. Delgado H. Enjuiciamiento de la medicina psicosomática. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1960.
3. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138:32.
4. Selye H. Stress without stress. New York: A Signet Book, The New American Library; 1975.
5. Pavlov IP. Los reflejos condicionados aplicados a la psicopatología y psiquiatría. Traducción por PW de Itzigsohn y JA Itzigsohn. B. Aires: A. Peña Lillo, Editor; 1964.
6. Pavlov IP. Reflejos condicionados e inhibiciones. Traducido al castellano por R. Gil Novales. Barcelona: Ediciones Península; 1979.
7. Becerra-García O, León-Barúa R. Perfil de personalidad y dispepsia flatulenta. *Rev Neuropsiquiat*. (Lima) 1973;36:163-9.
8. Franco-Moreno L, León-Barúa R. Meteorismo y síndrome depresivo. *Arq Gastroent*. (S. Paulo) 1976;13:83-7.
9. Vega-Sánchez de Chirinos SM, León-Barúa R. Perfil psicológico de pacientes con meteorismo. *Arq Gastroent*. (S. Paulo) 1976;123:103-8.
10. Accinelli R, León Barúa R. Tuberculosis pulmonar y depresión. *Diagnóstico*. (Lima) 1981;7(5):221-4.
11. Segovia-Castro MC, León-Barúa R, Berendson-Seminario R. Papel del estrés de origen psicológico en la génesis de la depresión. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat*. 2002;48(1-4):68-73.
12. Shiroma-Matayoshi P, León-Barúa R, Berendson R. Los trastornos emocionales son cada vez más frecuentes. [Internet]. 2002 Jun. Disponible en: <http://www.psiquiatria.com/articulos/depresion/comorbilidad98/7770/>
13. Accinelli R, León-Barúa R. Ansiedad, obsesión-compulsión y cólera-hostilidad en pacientes con depresión. *Rev Neuropsiquiatr*. 1981;44(2):83-91.
14. León-Barúa R. Estrés, desórdenes emocionales y enfermedad. El papel de lo psicológico en la medicina. *Diagnóstico*. (Lima) 1999;38(1):22-8.
15. León-Barúa R. Depresión inducida por estrés emocional o ¿estado de "agotamiento nervioso"? *Rev Soc Peru Med Interna*. 2007;20(4):149-52.
16. Weiss JM. Influence of psychological variables on stress-induced pathology. In: *Physiology, emotion & psychosomatic illness*. Ciba Foundation Symposium 8 (new series). Elsevier. Excerpta Medica. North-Holland: Associated Scientific Publishers. 1972.p.253-65.
17. León-Barúa R, Torres-Zevallos H, Berendson-Seminario R. Instrumento para evaluar niveles de problemas o dificultades estresantes, los esfuerzos que se realizan para dominarlos y lo que se logra con los esfuerzos. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2011;24(3):128-131.
18. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. 4th ed. New York: The Guilford Press; 1983.

Correspondencia:

Raúl León-Barúa
 Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro",
 Universidad Peruana Cayetano Heredia
 Av. Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería, Lima
 31, Lima, Perú.
 Tel: (51 1) 3190000
 E-mail: rlbmd@ndt-innovations.com

Emotional factors in medicine

Raúl León-Barúa¹

Lecture given on June 26th, 2013, at the monthly meeting of Group for the Study of Human Beings GRESH (*Grupo para el Estudio del Ser Humano*), Casa Honorio Delgado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Miraflores, Peru.

The human being is an indivisible whole, but depending on the method used to study it, you can find in it: anatomical structures, physiological, biophysical, biochemical and psychological processes. The human being lives in his natural environment and in his artificial environment; the natural one is a set of things we can not modify, such as cold, heat, dryness, humidity, influence of altitude; and the artificial one is what the human being creates to have a better connection with the factors of his environment.

On the other hand, we have concluded that diseases do not have a single cause, but several causes or determining factors, which acting together and relating with each other, cause the disease. Studying the General Theory of Systems, by von Bertalanffy¹, helped me a lot in this case: multiple factors of things.

It is generally talked about etiopathogenesis, i.e. which are the factors and etiopathogenic changes, but it is better to separate etiology from pathogenesis.

THE DISEASE AND ITS CAUSES: MULTIPLE FACTORS

Etiology is a whole set of factors which are present before the condition is diagnosed, and pathogenic factors are those ones which are present when the disease begins to appear. Etiological factors: i) the external ones are physical: cold, heat, dryness, humidity, low atmospheric pressure; chemicals: toxic or poisonous, hypovitaminosis; biological: virus, bacteria, and pathogenic parasites; social: overcrowding, that many times benefits disease transmission, and has very important psychological effects; ii) external and internal etiological factor: the psychological one, this is because when you receive the impact of an external change, this impact will also have a psychological meaning; and this depends on how the person interprets what is living; for example, if the husband dies and this was a wonderful married couple, of course this will be a cause of intense suffering for the woman; but if her husband was a scoundrel who physically abused of her, their children, and did not give them enough money for living, then if he dies, she may simulate a sorrow, but all her life changes completely, thus she will have more opportunities for living better; iii) internal etiological factors: they are part of pathology constitution, and as a part of the constitution there is a genetic, congenital and acquired predisposition. Opposite to these factors there is resistance capacity against aggressive factors.

1. Professor Emeritus, Research Professor, Academic Tenure of the History and Philosophy of Medicine, Professor of the Postgraduate School «Victor Alzamora Castro», Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru.

PATHOGENESIS

When all of this is at stake, the disease occurs: at the beginning there are physiological changes that might lead to anatomical changes, and anatomical changes could produce physiological changes, and here a combination occurs—physiological factors are quite important, too—and when the disease begins, symptoms appear, i.e., what people feel, and the signs, which the physician finds when examining carefully the patient.

SICKNESS AND DISEASE

A very important aspect is the concept “sickness—disease”. I learned this when I talked to Dr. Carlos Alberto Seguí, and in the book *“Enjuiciamiento de la medicina psicosomática”* (Trial of psychosomatic medicine)², by Professor Honorio Delgado. This concept that Americans have called as diseases and illness later is a very important aspect for doing good medicine; for example, to illustrate this, I will tell you my experience with a young patient, whom I greeted in a summer day with very hot weather, and when I shook his hand I realized his hand was cold and sweaty. When I talked to him, he told me he had flatulence, colon pain, constipation alternated with diarrhea... if I had been concerned only about this, I wouldn't have realized what this young man was suffering. I explained him the most likely thing was he had parasites, lactose malabsorption, or irritable bowel syndrome. He stared at me and said: “...my father was in his late 60s, and he had similar symptoms than me, and he was diagnosed colon cancer. This cancer ended his life....” i.e., for him that was the meaning of what he was feeling, the suffering he had. I tried to calm down him and I told him the least likely thing was he had the same problem, “...you are a young person,” I said. I examined him and it was solved, of course, in a simple way; i.e., the concept “sickness-disease” is very important.

STRESS OR GENERAL ADAPTATION SYNDROME

Low intense etiological factors produce a local and specific reaction, for example, when

a thorn enters the skin of the hand and there is a local reaction. But, intense etiological factors produce a general, no-specific reaction, named, by Hans Selye, “stress” or “General Adaptation Syndrome”^{3,4}. When stress is produced in the hypothalamus—where all this is generated—, it leaves impulses and also the CRH (corticotrophin-releasing hormone) stimulating the hypophysis; it produces the ACTH (adrenocorticotrophic hormone) stimulating the adrenal cortex, where a large amount of cortisone or cortisol is produced, also the stimulation of locus coeruleus—situated in the basis of the brain—, and impulses go to the sympathetic and parasympathetic nervous system; and this stimulates the adrenal medulla which releases adrenaline and noradrenaline, i.e., there is a series of modifications on the different organs of the body, and a whole change is produced in relation with all that is called stress by Selye. Possible effects of stress due to the increased production of cortisol could be osteopenia or osteoporosis—we have already studied it—and this is not only for the lack of hormones or exercise, but also psychological factors have an important role: dwarfism in children, organ steatosis, dyslipidemia, peptic ulcer disease, functional digestive disorders, high blood pressure—particularly when there is anger and irritability—, coronary problems, infertility... for example, I have had the opportunity to study young married couples, who had been married for several years but they had no children, then they adopted a child and received him/her with great love; their lives changed completely, but then they begun to have their own children in a natural way; thus, when they recovered their emotional condition, they had high fertility.

NERVOUS EXHAUSTION

Pavlov^{5,6} did very interesting works. In one of his experiments with dogs, when the animal was exposed to an uncertain situation—in relation to reward or punishment—Pavlov set the dogs in confinement situation, and a red circle appeared in a screen and immediately after food came; this association was repeated until producing a conditioned reflex, where salivary glands of the dog, just when it saw the red circle, began to

secrete, i.e., it was ready to eat. In this moment, one Pavlov's student and collaborator had a very interesting idea: the same dog already conditioned was presented a red oval. At the beginning the dog showed enthusiasm, but food did not come after the oval. Food appeared when the circle was presented but not with the oval. Shortly after, when the oval appeared the dog ignored it. Here is the brilliant idea of this doctor: she began to reduce the larger diameter of the oval, until the circle was approaching, and when there was a ratio from 5 to 4 in diameters, then the dog completely enters an insecurity state, and they described that, being in this condition, at the beginning the dog was anxious and irritable, but then it completely fall down with its legs fully stretched, and it was not interested in food any more, as if it were exhausted; and something interesting was it began to beat with its paws in a compulsive- reflexive way.

PSICOLOGICAL STRESS IN THE MAN

The loss of a beloved person or object, an external conflict with other people, or an internal one when you have doubts about what you can do... when you move to another country, house or work, or there is social adjustment...

Other types of stress: isolation or solitude, frustration or sense of incompetence. Emotional stress tends to produce anxiety and depression; we have observed it when studying meteorism^{7,8,9}, tuberculosis¹⁰ ...another interesting point we have observed is when anxiety and depression occurs, high levels of somatization, obsession-compulsion, anger, hostility are present ...that is, several emotional disorders, or emotional disorder with several demonstrations¹¹; in this—in reference to DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)—a complete separation of anxiety, somatization, depression, anger, hostility is made, as totally separated entities and we have found them together¹², similar to what Pavlov found in dogs. This was published in several magazines, and over the time, the authors of DSM IV have said that in fact, when there is depression there is somatization, obsession—compulsion or anxiety, then they talk about comorbidity, that is, as if they

were different morbid entities which are together by chance. Dr. Javier Mariátegui helped us to do a work with Dr. Accinelli¹³, also published, at the *Instituto Honorio Delgado—Hideyo Noguchi* (Lima, Peru), where we studied people who had been diagnosed as depressives. When applying the Symptom Checklist—90, all of its components were high; they were treated with antidepressants, and then, when applying the same test, everything was standardized. So, are they different entities with a different etiopathogenesis? Or, are they the same thing and are completely connected? Even, antidepressant medicine, should they be called “antidepressant”? Or, are they “emotional anti-disorders”? ...We will have to find another name for them.

SYMPTOMS OF DEPRESSION

Symptoms of depression we always study in our patients are: anxiety, irritability, sadness, feeling like life is not worth living—when it is very intense you should be very careful, since this may lead to suicide weariness or exhaustion; to wake up feeling tired or exhausted, but fatigue decreases doing physical activity, or tiredness occurs doing less daily activity than before; lost or, otherwise, exaggerated appetite—for example, if appetite increases in people who want to be fit, it is a negative factor from psychological point of view. Difficulty to concentrate or think clearly, forgetfulness, loss of interest in things that have always been interesting, loss of libido or sexual desire, sleeping disorders, to wake up very early, difficulty to fall asleep, to awake repeatedly at night, nightmares, feeling of insufficient sleep, daytime sleepiness.

WHICH ARE THE POSSIBLE EFFECTS OF DEPRESSION?

In addition to diseases or disorders above mentioned in relation to emotional stress, there are also vegetative changes, decrease of pain threshold... the latter helps us a lot in clinic. It has been shown that when depression or exhaustion exists, a low concentration of endorphins occurs. In studies where cerebrospinal fluid samples have

been taken, it has been shown that when a person is treated, pain threshold raises, i.e., the person can better resist diseases causing pain. Another effect of depression is to endanger immune status: it has been shown that when depression occurs, there is a low amount of cytotoxic lymphocytes and natural killer cells, then the person is much more predisposed to infectious or tumor diseases. I have had the opportunity to meet patients with HIV, and sometimes when someone very special for them die, they automatically change from AIDS carriers to patients. In other opportunities I met men whose wives were seriously ill, and they came down and died along with their wives.

BIOCHEMISTRY OF DEPRESSION

From pharmacological point of view, some conclusions about depression have been reached: serotonin or other substances is produced in the presynaptic neuron, it is accumulated in its deposit sites and, when impulse is transmitted to the postsynaptic neuron, it is released. In the case of serotonin, the substance is reuptaken as a way of saving. There also are receptors in the postsynaptic neuron, which regulate the entry of neurotransmitters, in order they not to be excessive and the impulse be transmitted, as well as metabolic changes can occur.

In depression, the amount of neurotransmitters has been measured, and they decrease a lot; receptors on the postsynaptic neuron increase a lot their sensitivity; there is hypersensitivity, then, there is hypersensitivity of the postsynaptic neuron and underactivity of the presynaptic one. And, when someone is given antidepressants, these ones will take two or three weeks to make effect, so patients should be warned about this; but studies on animals have shown neurotransmitters increase immediately when the medicine is given, however, the effect occurs two or three weeks later. Then it seems this hypersensitivity has to decrease over the time in the postsynaptic neuron, so transmission is good and the person feels good.

WHICH ARE THE POSSIBLE WAYS OF DEPRESSION TREATMENT?

Psychotherapy, Dr. Jerome D. Frank, Johns Hopkins University, a great friend, who studied hard Psychotherapy. He thought one of the most important factors was to increase hope of curing in patients, and make them to retrieve the sense of control over the problem. I use a lot this in my clinical practice. When I see a patient, firstly I do not leave him in the nebula; I briefly explain the possibilities, what we have to investigate... while I examine him I tell him all the positive things I am finding, for example, "your hemoglobin level is fine... your palms and conjunctiva of the eye look great... you don't have any thyroid nodules... there are no lymph nodes... your lungs are completely clean, and your heart as well...", i.e. a few words that help the person to get up. This was published in the journal "*Diagnóstico*"¹⁴, psychotherapy I use in patients.

Cognitive therapy is very important, psychoanalysis made by experts is also well known and helps people to leave their state of nervous exhaustion. Physical exercise, music therapy, relaxation techniques, and meditation to reduce stress as well as emotional disorders, resilience, positive psychology by Martin Seligman, the contribution of logotherapy by Viktor Frankl... he was in a concentration camp, escaped and created a new form of psychotherapy which is the search of life meaning; and finally, the use—of course—of antidepressant medication.

APPROACH OF THE PATIENT

Another very important thing when making the diagnosis of a patient is: Should I rank it as depression, or nervous exhaustion?¹⁵, I also explain patients about antidepressant medication. George Miller Beard, a great neurologist, studied people who were under great emotional stress and concluded that these patients were in a state of nervous exhaustion, which he named "neurasthenia". The name of neurasthenia has become pejorative, and nobody likes to be called neurasthenic, but I explain my patients: " ...you,

due to tensions you have had, have entered a state of nervous exhaustion. The brain is like a battery, if you start and start your car and do not recharge it, then a depletion of all the electrical system of the battery occurs..." Medication: when I am prescribing an antidepressant, many people refuse it saying this will produce habit or dependency, and then I explain the following: "...you are in a state of nervous exhaustion. I have found that these drugs administrated in mild and moderate doses have good results two or three weeks later...". A very important thing, I have never had with amitriptyline, sertraline, paroxetine... dependency cases; there is no addiction, on which patients are concerned, and this influences on them positively, so they automatically take their medication.

Finally... I could study the research by Dr. J Jay M Weiss¹⁶. He had made experiments in rats: i) a rat hold, nothing more, ii) another rat hold to which small electrical impulses were launched, but if it touched a disc with its mouth, electrical impulses stopped- even if it estimated the time and touched the disc before the electric impulse- iii) another rat that even though it made efforts to touch the disc with its mouth, it always received electrical impulses. After the experiment, the amount of stomach ulcers was tremendously increased in rats that made great efforts to control the impulses and failed at all. So we did a test, which is already used in practice, called "Test of Problems, confrontations and achievements"¹⁷. In this test the person is explained to answer as follows:

I have no problems or difficulties at all	— — — — —	I have very big problems and difficulties
I do not make any efforts to solve my problems and difficulties at all	— — — — —	I make great efforts to solve my problems and difficulties
With my efforts I can not solve my problems and difficulties at all	— — — — —	With my efforts I totally solve my problems and difficulties

So an X is placed in the reply, receiving a score from 1 to 5, and multiplying the numbers obtained from confrontations (second line) and achievements (third line) we get a number that is compared with levels of depression using the Beck Depression

Inventory, when there is a score of 8 or more. Then I give this to my patients and in two minutes they fill the test, and according to the level obtained, it is possible to know how their emotional state is. With this, I have tried different methods in order patients not to see their problems in such a negative way, and think a little better. I begin to deal with those issues that may cause stress to them, and I try to get better results. Inadvertently we enter psychotherapy when trying to help people.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The author report no conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

1. Von Bertalanffy L. General System theory: Foundations, Development, Applications. Revised ed. New York: George Braziller; 1976.
2. Delgado H. Enjuiciamiento de la medicina psicosomática. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1960.
3. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138:32.
4. Selye H. Stress without stress. New York: A Signet Book, The New American Library; 1975.
5. Pavlov IP. Los reflejos condicionados aplicados a la psicopatología y psiquiatría. Traducción por PW de Itzigsohn y JA Itzigsohn. B. Aires: A. Peña Lillo, Editor; 1964.
6. Pavlov IP. Reflejos condicionados e inhibiciones. Traducido al castellano por R. Gil Novales. Barcelona: Ediciones Península; 1979.
7. Becerra-García O, León-Barúa R. Perfil de personalidad y dispepsia flatulenta. *Rev Neuropsiquiat*. (Lima) 1973;36:163-9.
8. Franco-Moreno L, León-Barúa R. Meteorismo y síndrome depresivo. *Arq Gastroent*. (S. Paulo) 1976;13:83-7.
9. Vega-Sánchez de Chirinos SM, León-Barúa R. Perfil psicológico de pacientes con meteorismo. *Arq Gastroent*. (S. Paulo) 1976;123:103-8.
10. Accinelli R, León Barúa R. Tuberculosis pulmonar y depresión. *Diagnóstico*. (Lima) 1981;7(5):221-4.
11. Segovia-Castro MC, León-Barúa R, Berendson-Seminario R. Papel del estrés de origen psicológico en la génesis de la depresión. *Acta Psiquiat Psicol Am Lat*. 2002;48(1-4):68-73.
12. Shiroma-Matayoshi P, León-Barúa R, Berendson R. Los trastornos emocionales son cada vez más frecuentes. [Internet]. 2002 Jun. Disponible en: <http://www.psiquiatria.com/articulos/depresion/comorbilidad98/7770/>
13. Accinelli R, León-Barúa R. Ansiedad, obsesión-compulsión y cólera-hostilidad en pacientes con depresión. *Rev Neuropsiquiatr*. 1981;44(2):83-91.
14. León-Barúa R. Estrés, desórdenes emocionales y enfermedad. El papel de lo psicológico en la medicina. *Diagnóstico*. (Lima) 1999;38(1):22-8.
15. León-Barúa R. Depresión inducida por estrés emocional o ¿estado de "agotamiento nervioso"? *Rev Soc Peru Med Interna*. 2007;20(4):149-52.
16. Weiss JM. Influence of psychological variables on stress-induced pathology. In: *Physiology, emotion & psychosomatic illness*. Ciba Foundation Symposium 8 (new series). Elsevier. Excerpta Medica. North-Holland: Associated Scientific Publishers, 1972.p.253-65.
17. León-Barúa R, Torres-Zevallos H, Berendson-Seminario R. Instrumento para evaluar niveles de problemas o dificultades estresantes, los esfuerzos que se realizan para dominarlos y lo que se logra con los esfuerzos. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2011;24(3):128-131.
18. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. 4th ed. New York: The Guilford Press; 1983.

Correspondence:

Raúl León-Barúa
Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro",
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Avenida Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería,
Lima 31, Lima, Perú.
Phone: (51 1) 3190000
E-mail: rlbmd@ndt-innovations.com



Iatroética

Raúl León-Barúa¹

Ponencia realizada el 28 de marzo de 2012, en la reunión mensual del grupo GRESH (Grupo para el estudio del ser humano), Casa Honorio Delgado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Miraflores, Perú.

Me ha interesado mucho el tema de buscar una base científica y filosófica de la ética en general, así que comencé a trabajar con el tema de la bioética, iatroética. Lo de iatroética lo introdujimos nosotros empleando un nombre que había puesto Bunge, siempre se habla de las reglas de la bioética, pero voy a mostrar algunas razones por las cuales esto no va bien; además, mi deseo es que las bases científicas y las bases filosóficas sean para la ética en general, para los periodistas, para los políticos, para todos los seres vivientes, que la cosa se amplíe y por eso hay que estudiarla profundamente.

DEFINICIONES

Cuando salió el nombre «bioética»², me vinieron a la cabeza estas objeciones filosóficas³: el calificativo de biomédico es usado con suma frecuencia, por ejemplo, hay «ciencia biomédica», «investigación biomédica»—se usa mucho esta combinación—, pero, ¿cuál es el límite entre biología y medicina?, la biología puede ser definida como la ciencia o mejor aún, como el conjunto de disciplinas cuyo objeto de estudio es la vida en sus diversos aspectos, observada a través de distintos enfoques.

DEFINICIÓN DE MEDICINA

Por otro lado, siempre se ha dicho (y si uno busca diccionarios, esto sale allí) que la medicina es la ciencia y arte de prevenir o curar las enfermedades; pero yo me preguntaba, al hacer objeciones filosóficas a estas definiciones excesivamente sencillas: cuando la medicina no era una ciencia, ¿era la medicina, solamente arte?, porque al principio tenían un enfoque mágico-religioso y también un enfoque empírico, por ejemplo: curar una fractura, curar una herida, eran cosas que se podían hacer; pero en ese momento en que la medicina no era ciencia sino solamente un arte, esta definición no iba bien. Había estado pensando desde hacía mucho tiempo y no sabía qué palabra ponerle, pero un día, Durand, un discípulo de posgrado en el Hospital Almenara, me dijo: «si está buscando una palabra, ¿por qué no usa «disciplina»?», me puse a buscar y «disciplina» caía muy bien. Entonces la medicina es la «disciplina que tiene como objetivos la conservación y el mejoramiento de la salud y la curación o el alivio de las enfermedades»^{4,5}, esto sí está presente desde el inicio de la medicina; por ejemplo Asclepio, el dios de la medicina griega, tenía dos hijas: Higeia—sentada allí junto a su estatua—tiene que ver con la higiene; y Panacea, que tiene que ver con el tratamiento de las enfermedades. El nombre de Panacea se ha peyorado en la actualidad, por ejemplo, se dice que un medicamento es bueno para una serie de cosas, por tanto es una panacea, restándole importancia. Desde ese tiempo ya estaba Asclepio con sus dos hijas, o sea, preocupándose por

1. Profesor emérito, profesor investigador, titular de la cátedra de «Historia y filosofía de la medicina», profesor de la Escuela de Postgrado «Víctor Alzamora Castro» de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

la conservación (Higeia) de la salud, y la curación o el alivio (Panacea) de las enfermedades.

BIOLOGÍA Y MEDICINA

La medicina se apoya fuertemente en la biología y sus ciencias afines, pero a pesar de esto, ¿es posible trazar un límite entre la biología y la medicina?, filosóficamente creo que sí, aunque debido a las estrechas relaciones entre ambas, ese límite no sea preciso ni bien definido, pero puede ser esbozado teniendo en consideración los dos objetivos principales de la medicina, o sea, la medicina deja de ser solamente biología cuando tiene como enfoques importantes la prevención de las enfermedades y el mantenimiento de la salud, esto es la medicina preventiva; y la medicina curativa (o sea, aliviar o curar las enfermedades). Esto tiene mucho que ver con la ética, por ejemplo, si estamos haciendo investigación en una paciente porque nos interesa comprender mejor ciertos aspectos que la paciente tiene, y aplico métodos biológicos solamente—por el hecho de saber un poco más sobre las bases científicas de lo que estoy viendo y no me preocupo de mantener la salud, evitar la enfermedad, no hacer daño a la persona—entonces allí estoy cometiendo un error ético, o sea, siempre debemos tener en mente los dos objetivos principales de la medicina.

BIOÉTICA

Surgió la bioética, como todos sabemos, que es lo oficial; pero desde hace tiempo hemos atacado un poco esto, los principios de la bioética son: i) Beneficencia (hacer el bien); ii) No maleficencia (no hacer daño, no hacer el mal), pero estos dos primeros, ¿son solo de la bioética o de la iatroética?, esto debería ser la ética para todos: para los periodistas, políticos, para los seres humanos en general, tenemos que hacer el bien y no hacer el mal, esa es una cosa que es evidente; iii) Autonomía, es decir respetar el libre albedrío del ser, pero si hablamos de libre albedrío, si hablamos de biología en general, esto va muy bien para el ser humano y para algunos animales con el cerebro ya bastante evolucionado, pero, para microorganismos... ¿el libre albedrío?; iv) Justicia, proceder con justicia, con amplitud y no preocuparse del aspecto étnico,

social y cultural de las personas, en medicina, uno debe tener respeto para las personas en general^{6,7}.

PRINCIPIOS DE LA BIOÉTICA Y LA IATROÉTICA

Por estos problemas yo separé «bioética» = ética de la vida, de la «iatroética» = ética de la medicina. Esto ha sido difundido en varias publicaciones^{2,8}, en donde propongo como principios de la bioética: i) Conservación de la vida y mejoramiento de su calidad, y ii) No agresión contra la vida o su calidad. Y para iatroética, propongo como principios: i) Conservación y mejoramiento de la salud, y curación o alivio de las enfermedades; ii) No maleficencia; iii) Autonomía (allí sí hay que respetar el libre albedrío del ser humano) y; iv) Justicia.

ÉTICA Y EVOLUCIÓN DEL UNIVERSO

Es muy importante para desarrollar la ética en general, tener en mente que el universo se mueve y evoluciona continuamente, hace 16 mil millones de años, ocurre el Big Bang, hace 4 500 millones de años apareció la Tierra, y poco tiempo después surgió la vida; pero, ¿cómo surge la vida? Al principio había sustancias minerales, inorgánicas, después aparecieron los biomonómeros, el metano, anhídrido carbónico —o sea moléculas que con el tiempo dieron origen a la vida— biopolímeros; y comienzan a surgir moléculas mucho más grandes. Después aparecen organismos unicelulares y sus colonias, y organismos multicelulares y sus sociedades, hasta llegar a formar al ser humano.

EVOLUCIÓN: LA VIDA SE DEFIENDE A SÍ MISMA, SE AUTOPROTEGE

Paralelamente a los pasos evolutivos citados, aparecen los instintos, que están grabados en el cerebro de los animales. El animal se comporta siguiendo sus instintos; haciendo bromas sobre la forma como se comportan las personas: la corrupción —todos los seres humanos tenemos nuestras desviaciones, todos hemos hecho cosas malas en la vida—, cuando pensamos cuidadosamente en la única forma de hacer desaparecer la corrupción,

sería haciéndonos un trasplante de cerebro de perro, pero eso todavía no se puede... claro, hay distintos grados, hay personas que son corruptas desde las uñas.

Impulsos: estos salen del cuerpo y van hacia el cerebro, por ejemplo la sed, el hambre, el impulso sexual, entre otros.

La emociones: una definición que me gusta mucho es la de Magda Arnold, una famosa psicóloga que ha escrito libros interesantísimos, ella hace esta definición: es una tendencia sentida hacia un objeto juzgado como bueno, o contra un objeto juzgado como malo, y que se acompaña de cambios fisiológicos, específicos para la emoción dada, o sea que el amor tiene sus cambios típicos, la cólera, el miedo, cada emoción tiene pues sus características fisiológicas específicas. Estos estados parecen constituir ejes bipolares, incorporación versus expulsión, uno incorpora lo que juzga bueno, bota lo que juzga malo, destruye lo que a uno le parece mal, protege lo que le parece bien.

EGOÍSMO Y ALTRUISMO

Hay un eje bipolar que ha emergido durante la evolución: el egoísmo avanzando hasta el altruismo, esto es muy importante, cuando las células vivían solas (las más primitivas) podían tomar del medio ambiente todo lo que querían y no pasaba absolutamente nada, es decir, podían ser egoístas hasta el extremo, pero a medida que van evolucionando, las células se unen, hay grupos multicelulares. En los organismos como nosotros, aquí sí una célula es tan egoísta que no se preocupa de mantener una buena relación de orden con las demás, como ocurre con las células cancerosas, que son juzgadas como las más egoístas porque se consumen todo lo que quieren y al final destruyen el organismo y se matan a sí mismas. El equilibrio entre egoísmo y altruismo es muy importante, desde la religión cristiana y también judía, se menciona que uno debe amar a su prójimo como a sí mismo; en realidad uno debe tender a hacerlo, pero no se puede amar, eso sería una falsedad completa, porque uno tiene también que protegerse a sí mismo, proteger a su familia, a su esposa, a sus hijos. Si yo por ejemplo, no me preocupo en absoluto de

protegerme a mí mismo, a mi familia, a mis hijos, y me preocupo solamente por la sociedad, van a decir que estoy mal de la cabeza, si por el contrario me preocupo por mí mismo, de mi familia y por lo demás no me preocupo en lo absoluto por la sociedad, soy un egoísta, estaría en el otro extremo, entonces el equilibrio es una cosa muy importante. Selye, habla de altruismo como egoísmo colectivo.

EVOLUCIÓN: APARECEN LAS FUNCIONES SUPERIORES

Va apareciendo la conciencia y la mente, la memoria, la capacidad para prever el futuro y planificar las propias acciones. Un perro, por ejemplo, se preocupa del sonido de los instrumentos que se usan para preparar su comida, entonces está previendo que viene su comida, pero yo dudo muchísimo que un perro piense que de acá a 15 años tendrá que morir, como sí le pasa al ser humano. Tenemos esa visión un poco más compleja de ver el futuro; el simbolismo que es importantísimo; la inteligencia, o sea la capacidad de resolver problemas, o también de crear cosas que sirven. Al principio se pensaba que la inteligencia era un patrimonio del ser humano, pero no es así, hay muchos animales que también tienen estas cualidades, ellos crean métodos o sistemas para utilizar mejor su medio ambiente, y lo transmiten a congéneres. Capacidad para crear una vasta cultura, lenguaje hablado y escrito, libertad para tomar decisiones, libre albedrío, aquí es importantísima la autodeterminación.

CONCLUSIÓN

Estoy convencido de que la ética debe ser cultivada —manteniendo una actitud abierta y prospectiva— hacia problemas nuevos o aún no resueltos, no ser fundamentalistas, que siguiendo ideas filosóficas o religiosas rígidas, determinan qué se puede hacer y qué no, todo hay que verlo con amplitud, sobre todo problemas nuevos o aún no resueltos. Estoy convencido de que los problemas éticos por resolver podrían ser abordados satisfactoriamente, teniendo siempre en cuenta a modo de inspiración y ejemplo, el camino seguido por la vida en el proceso de la evolución.

REFERENCIAS

1. Bunge M. Epistemología. Editorial Ariel, S.A; Barcelona, 1985:233-244.
2. Potter VR. Bioethics: Bridge to the future. Prentice Hall, New Jersey, 1971.
3. León-Barúa R. Bío y iatroética. Diagnóstico. 2008;47(2):93-95.
4. León-Barúa R, Berendson-Seminario R. Medicina teórica. Definición de la medicina y su relación con la biología. Rev Méd Hered 1996;7:1-3.
5. León-Barúa R. Reflexiones sobre la esencia y el campo de la medicina. Diagnóstico (Lima) 2002;41(4):188-190.
6. Durand G. La bioética. Naturaleza, principios, opciones. Traducción al castellano de M. Montes. Editorial Desclee de Brouwer, S.A; Bilbao, 1992:23-72.
7. Wagner-Grau P. Los tres principios fundamentales de la bioética. Simposio Filosofía de la Medicina. Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Asoc. Librería Editorial Salesiana, Lima, 1998:39-43.
8. León-Barúa R. Bioética e iatroética. Acta Méd Peruana 2003;20(3):150-153.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO
Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor no reporta conflicto de interés respecto al presente manuscrito.

Correspondencia:

Raúl León-Barúa
Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro",
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Avenida Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería, Lima 31,
Lima, Perú.
Tel: (51 1) 3190000
E-mail: rlbmd@ndt-innovations.com

Iatroethics

Raúl León-Barúa¹

Lecture given on March 28th, 2012, at the monthly meeting of Group for the Study of Human Beings GRESH (Grupo para el Estudio del Ser Humano), Casa Honorio Delgado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Miraflores, Peru.

I was very interested in the issue of seeking a scientific and philosophical basis for ethics in general, so I started to work in bioethics, iatroethics. We introduced iatroethics, using a term created by Bunge. We always talk about the rules of bioethics, but I will show you some reasons why this isn't good. Also, my hope is that the bases for science and philosophy be for ethics in general - for journalists, for politicians, and for all living beings, that it expands and therefore must be studied deeply.

DEFINITIONS

When the name 'bioethics'² appeared, I was reminded of these philosophical objections³: Biomedical is used often as a qualifier. For example, there is "biomedical science" and "biomedical research"—this combination is used widely—, but what is the boundary between biology and medicine? Biology can be defined as the science or, better yet, as the joining of disciplines whose object of study is the various aspects of life observed in different ways.

DEFINITION OF MEDICINE

On the other hand, it has always been said (and if you search through dictionaries, you will find this) that medicine is the science and art of preventing or curing disease. But I wondered when making philosophical objections to these overly simple definitions: when medicine was not a science, was medicine only art? Because, in the beginning, it had a magical—religious approach, and also an empirical approach. For example, to heal a fracture or to heal a wound were things that could be done. But at that time when medicine was not science but only an art, this definition was wrong. I had been thinking for a long time and did not know what to call it, but one day, Durand, a postgraduate disciple of Almenara Hospital, said, "If you are searching for a word, why not to use discipline?" I started to research and discipline worked well. So medicine is the "discipline whose aim is the conservation and improvement of health and healing or relief from disease"^{4,5}. This has indeed been present since the beginning of medicine. For instance, Asclepius, the god of Greek medicine, had two daughters—Hygeia, sitting there with his statue—, has to do with hygiene; and Panacea, who is related with the treatment of disease. The word "panacea" has become pejorative today. For example, we say that a medication is good for a number of things, so it is a panacea, taking away its importance. Since that time Asclepius and his two daughters were already concerned with the conservation (Hygeia) of health and the healing or relief (Panacea) of disease.

1. Professor Emeritus, Research Professor, Academic Tenure of the History and Philosophy of Medicine, Professor of the Postgraduate School "Víctor Alzamora Castro", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru.

BIOLOGY AND MEDICINE

Medicine relies heavily on biology and related sciences, but despite this, is it possible to draw a boundary between biology and medicine? Philosophically, I think so. But because of the close relationship between these two, this boundary is not accurate or well defined, but can be outlined taking into account the two main goals of medicine. Medicine is no longer only biology when it has such important focuses as the prevention of disease and the maintenance of health. This is preventive medicine and curative medicine (i.e., to alleviate or cure diseases). This has a lot to do with ethics. For example, if we are conducting research on a patient because we want to better understand certain aspects of the patient, and I apply biological methods only—to know a little more about the scientific bases of what I see, and I do not worry about maintaining health, preventing disease, or not hurting the patient—then, I am making an ethical mistake. We must always keep in mind the two main goals of medicine.

BIOETHICS

Bioethics emerged, and as we all know, as official; but for some time we have attacked this a bit. The principles of bioethics are: i) Beneficence (do good); ii) Non-maleficence (not to harm, not to do wrong.) But these first two, are they only bioethics, or are they iatroethics? This should be ethics for everyone: for journalists, for politicians, and for human beings in general. We have to do good and not to do wrong; that is clear. iii) Autonomy, that is to say, respect of freewill. But if we talk about freewill, if we talk about biology in general, this is fine for humans and some animals with an evolved enough brain, but for microorganisms... freewill?; iv) Justice, to proceed with justice, amply and without worrying about the ethnic, social, or cultural aspect of the people. In medicine, one must have respect for people in general^{6,7}.

PRINCIPLES OF BIOETHICS AND IATROETHICS

Because of these problems I separated “bioethics” = ethics of life, from “iatroethics” = ethics of medicine. This has been published in various publications^{2,8} in which

I propose as principles of bioethics: i) Conservation of life and improvement of the quality of life, and ii) No harm of life or the quality of life. And for iatroethics, I propose the following principles: i) Conservation and improvement of health, and curing or alleviating disease; ii) Non-maleficence; iii) Autonomy (and here one must respect the freewill of human beings); and, iv) Justice.

ETHICS AND THE EVOLUTION OF THE UNIVERSE

It is very important for the development of ethics in general to keep in mind that the universe moves and evolves continuously. The Big Bang occurred 16 billion years ago, 4,500 million years ago the Earth appeared, and then a little while later life came into existence. But how did life come into existence? In the beginning there were mineral substances, inorganic substances, after bio-monomers appeared—methane, carbon dioxide—, molecules that in time gave rise to life— bio-polymers. And larger molecules began to emerge. Then single celled organisms and their colonies appeared, and then multicellular organisms and their societies, until the human being was formed.

EVOLUTION: LIFE DEFENDS ITSELF AND PROTECTS ITSELF

Parallel to the evolutionary steps cited are the instincts that are recorded in the brains of animals. The animal behaves according to its instincts. To joke about the behavior of people: corruption—all us human beings have our deviations; we have all done bad things in life. When we think carefully about the only way get rid of corruption, it would be to transplant out human brains with dog brains, but we can not do that yet. Of course, there are different degrees of corruption. There are people who are rotten to the core.

Impulses. Impulses leave from the body and go toward the brain. For example, thirst, hunger, sexual desire, among others.

Emotions. One definition that I really like is by Magda Arnold, a famous psychologist who has written very interesting books. She has the following

definition: Emotion is a tendency felt toward an object judged as good, or against an object judged as bad, and that it is accompanied by physiological changes specific to the given emotion. Love has its typical changes—rage, fear... Every emotion has its own specific physiological characteristics. These states seem to create bipolar axes. Incorporating versus expulsion: one incorporates what is judged as good, throws out what is judged as bad, destroying what one perceives as bad and protecting what one perceives as good.

EGOISM AND ALTRUISM

There is a bipolar axis that has emerged during evolution—egoism progressing to altruism, and this is very important. When the cells lived alone (the most primitive ones), they could take anything they wanted from the environment, and there was absolutely no consequence. That is to say, they could be selfish to the extreme. But as they were evolving, the cells united, and there were multicellular groups. In organisms like us, if one cell is so egotistical that it doesn't worry about maintaining a good relationship and order with others, as is the case with cancer cells, which are thought to be the most selfish because they consume all they want, and eventually destroy the organism and kill themselves. The equilibrium between egoism and altruism is very important. In Christian religion and Judaism, it is mentioned that one must love one's neighbor as himself. In fact, one must try to do this, but one cannot. That would be a complete lie, because one must also protect oneself, one's family, spouse, and children. If I, for example, do not worry at all about protecting myself, my family, my spouse, and children, and I only care about society, people are going to say that I am insane. If, on the other hand, I care about myself, my family, and everything else, but I do not care at all about society, I am selfish. That would be the other extreme. Equilibrium is a very important thing. Selye talks about altruism as collective egoism.

EVOLUTION: HIGHER FUNCTIONS EMERGE

Then emerged consciousness and the mind, memory, and the capacity to foresee the future and plan your own actions. A dog, for example, cares

about the sound of the instruments used to prepare its food, and so it is anticipating its meal. But I very much doubt that a dog thinks about that the fact that in 15 years it is going to die as humans do. We have a more complex vision of the future; symbolism which is very important; intelligence, or rather, the capacity to solve problems and, also, to create things that are useful. At first it was thought that intelligence was unique to humankind, but it is not. There are many animals that also have these characteristics. They create methods or systems to make better use of their environment, and transmit them to their peers. Capacity to create a vast culture, a language written and spoken, freedom to make decisions, freewill; self-determination is very important here.

CONCLUSION

I am convinced that ethics should be cultivated, keeping an open mind and perspective toward new and unresolved problems; not to be fundamentalists, who following philosophical ideas or rigid religions, determine what can be done and what cannot. We must look at everything from a bird's eye view, especially new and unresolved problems. I am convinced that the problems of ethics that need to be resolved could be addressed satisfactorily, always keeping in mind inspiration and example, the path followed by life in the process of evolution.

REFERENCES

1. Bunge M. Epistemología. Editorial Ariel, S.A; Barcelona. 1985:233-244.
2. Potter VR. Bioethics: Bridge to the future. Prentice Hall, New Jersey, 1971.
3. León-Barúa R. Bío y iatroética. Diagnóstico. 2008;47(2):93-95.
4. León-Barúa R, Berendson-Seminario R. Medicina teórica. Definición de la medicina y su relación con la biología. Rev Méd Hered. 1996;7:1-3.
5. León-Barúa R. Reflexiones sobre la esencia y el campo de la medicina. Diagnóstico (Lima) 2002;41(4):188-190.
6. Durand G. La bioética. Naturaleza, principios, opciones. Traducción al castellano de M. Montes. Editorial Desclee de Brouwer, S.A; Bilbao. 1992:23-72.
7. Wagner-Grau P. Los tres principios fundamentales de la bioética. Simposio Filosofía de la Medicina. Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Asoc. Librería Editorial Salesiana, Lima, 1998:39-43.
8. León-Barúa R. Bioética e iatroética. Acta Méd Peruana 2003;20(3):150-153.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The author report no conflict of interest regarding this manuscript.

Correspondence:

Raúl León-Barúa
Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro",
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Avenida Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería, Lima 31,
Lima, Perú.
Phone: (51 1) 3190000
E-mail: rlbmd@ndt-innovations.com

Normas para la publicación de artículos en Interciencia

INTERCIENCIA Revista Científica de la Clínica Internacional®, es una publicación trimestral cuyo objetivo es la difusión de manuscritos sobre temas médico-científicos, tanto en los aspectos clínicos como experimentales. INTERCIENCIA ofrece una versión impresa de distribución gratuita y una versión electrónica *on-line* con contenidos completos de entrada libre en: <http://www.clinicainternacional.com.pe/>

1 CONTENIDO

INTERCIENCIA consta de las siguientes secciones básicas: editorial, artículo original, artículo de revisión, caso clínico, comunicación en breve, perspectivas, crítica de libros, cartas al editor, *in memoriam*.

2 REMISIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos destinados a su publicación se remitirán por correo electrónico a: editorinterciencia@cinternacional.com.pe

3 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

CARACTERÍSTICAS GENERALES

3.1 Los trabajos deben ser inéditos, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas, ni haber sido aceptados para su publicación. En el caso de que

se hayan publicado de forma parcial, por ejemplo como resumen, deberá indicarse en el manuscrito.

3.2 La extensión y número máximo de figuras, tablas y referencias permitidas es:

	Extensión ^a	Figuras	Tablas	Referencias
Artículo originales	32 000	8	6	60
Artículo de revisión	42 000	8	4	100
Caso clínico	22 000	4	2	30
Correspondencia	10 000	0	0	16
Cartas al editor	3 000	0	0	6
Crítica de libros	3 000	1(portada)	0	0

^a La extensión máxima contempla los espacios en blanco entre caracteres, e incluye bibliografía, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.

3.3 Para la redacción de los trabajos, los autores pueden utilizar como guía los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, (<http://www.icmje.org>). El envío de artículos deberá incluir un archivo en Microsoft Word con el texto y tablas del artículo, en letra *Times New Roman* n° 12 a doble espacio, y los distintos archivos con las figuras (un archivo para cada figura, indicando el programa utilizado para su elaboración).

3.4 Los trabajos sometidos a INTERCIENCIA para su publicación, podrán remitirse en español o inglés.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

En los trabajos enviados en inglés, todo el proceso de revisión se realizará en este idioma; posteriormente se traducirán al español para su publicación en los números regulares, reservándose INTERCIENCIA, la posibilidad de publicarlos también en el idioma original. En todo caso, los autores de habla hispana deberán facilitar una versión en español para su publicación.

3.5 Los autores pueden sugerir la sección que consideren más apropiada para valorar su publicación, aunque el Comité Editorial no asume el compromiso de seguir dicha sugerencia.

3.6 Los trabajos se acompañarán de una carta de presentación dirigida al Editor en Jefe de INTERCIENCIA, donde se hará constar la conformidad de todos los autores con los contenidos del manuscrito y los posibles conflictos de intereses. La carta podrá ser remitida por correo electrónico (escaneada) o correo postal.

4 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS: PARTES

El manuscrito constará básicamente de tres partes:

4.1 **Primera parte.** Empezará con el título del trabajo, nombre y apellidos de cada autor, nombre del departamento(s) e institución(es) donde se ha realizado el trabajo, nombre y dirección (de oficina) del autor responsable de la correspondencia, (incluyendo número de fax y correo electrónico de contacto, aunque dicho autor podrá solicitar que estos últimos datos no se publiquen), agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de intereses (o mencionar su inexistencia). La primera parte culminará con el resumen estructurado, palabras clave, y palabras de cabecera (opcional), resumen en inglés, y palabras clave en inglés.

4.2 **Segunda parte.** La segunda parte contendrá el cuerpo del artículo, que se dividirá en apartados, de acuerdo con el siguiente esquema:

Artículo original: Introducción, Pacientes (o Sujetos o Materiales) y métodos, Resultados y Discusión.

Artículo de revisión: Introducción, Contenido (con los subtítulos que el autor crea conveniente) y Conclusiones.

Casos clínicos: Introducción, Caso/s clínico/s y Discusión.

La segunda parte finalizará con las Referencias (bibliografía), y los pies de las figuras.

4.3 **Tercera Parte.** En la tercera y última parte del manuscrito se incluirán las tablas, cada una de ellas en una hoja aparte o separada por un salto de página. Cada tabla irá encabezada por su título y finalizará con su pie correspondiente (si existe).

Las figuras siempre se presentarán aparte, cada una en un archivo.

5 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS: ESTRUCTURA DEL TEXTO

5.1 **Resumen.** Debe tener una extensión máxima de 250 palabras, y estructurarse para los casos de trabajos originales y revisiones, de acuerdo con el siguiente esquema:

Artículo original: Introducción, Objetivo, Pacientes (o Sujetos o Materiales) y Métodos, Resultados y Conclusiones.

Artículo de revisión: Introducción, Objetivo, Desarrollo y Conclusiones.

Casos clínicos: Deben ser no estructurados, en texto corrido, no incluir introducción, reporte del caso, ni conclusiones.

5.2 **Palabras clave.** Se incluirán por lo menos tres palabras claves en castellano e inglés, ordenadas alfabéticamente y separadas por un punto, que deben permitir la clasificación e identificación de los contenidos del manuscrito. Se utilizarán preferentemente los términos incluidos en la lista del *Medical Subject Headings* de *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)

5.3 **Palabras de cabecera.** Corresponde a una frase breve (dos o tres palabras) que aparece en el margen superior derecho del artículo impreso.

5.4 **Desarrollo del manuscrito.** Recomendamos revisar la información brindada en el siguiente enlace: http://www.icmje.org/manuscript_1prepare.html

- a) **Introducción/objetivo:** Debe exponer claramente los antecedentes y el objetivo del trabajo, así como resumir las razones que han motivado su realización.
- b) **Métodos:** En esta sección se debe incluir solo la información que estuvo disponible en el plan o protocolo del estudio que está siendo redactado. Toda la información obtenida durante el estudio debe estar en los resultados.
- Selección y descripción de los participantes.** Describir claramente si se trata de un estudio observacional o hay participantes bajo experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluyendo controles), incluir los criterios de elegibilidad y criterios de exclusión y una descripción de la procedencia de la población. Se debe siempre explicar, cómo el uso de variables como edad y género, son objeto de la investigación; por ejemplo, por qué solo participantes de ciertas edades fueron incluidos en el estudio, o por qué las mujeres fueron excluidas. Lo principal es dejar en claro cómo y por qué, un estudio fue realizado de una forma en particular.
- Información técnica.** Identificar los métodos, equipos (nombre del fabricante y su dirección entre paréntesis) y procedimientos, lo suficiente como para permitir a otros reproducir los resultados; dar las referencias de métodos establecidos, incluyendo métodos estadísticos; describir métodos nuevos que han sido sustancialmente modificados, dar las razones por las cuales estos han sido utilizados y evaluar sus limitaciones. Identificar con precisión todas las medicinas y químicos usados, incluyendo su nombre genérico, dosis y ruta de administración.
- Los autores que envían manuscritos de revisión deberían incluir una sección describiendo los métodos usados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar la información. Estos métodos deberían también ser mencionados en el resumen.
- Estadística.** Describir los métodos con suficiente detalle como para que un lector entrenado con acceso a los datos originales pueda verificar los resultados reportados. En la medida de lo posible, cuantificar los resultados y presentarlos con apropiados indicadores de medida de error o incertidumbre (como el intervalo de confianza). No presentar solamente pruebas de hipótesis estadísticas, como el valor de P. Definir los términos estadísticos, abreviaciones y demás símbolos, especificar qué *software* se ha usado.
- c) **Resultados:** Deben describirse únicamente los datos más relevantes y no repetirlos en el texto si ya se han mostrado mediante tablas o figuras.
- d) **Discusión:** Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio. No deben discutirse datos que no se hayan descrito en los resultados. Se considera de especial interés la discusión de estudios previos publicados en español y en especial en el Perú. Las conclusiones deben incluirse en este apartado, salvo en las Revisiones.
- e) **Referencias:** Deben estar actualizadas. Se identificarán en el texto mediante números arábigos en superíndice y se enumerarán correlativamente por orden de aparición, describiéndose en la hoja correspondiente según el formato de referencia adoptado por el *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org>). El año de publicación se situará inmediatamente después del título abreviado de la revista. Si una referencia se halla pendiente de publicación deberá describirse como [*in press*], siendo responsabilidad de los autores la veracidad de esta. Los títulos de las revistas se abreviarán según las recomendaciones de la *List of Journals Indexed in Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). No es admisible la referencia de comunicaciones personales. Ejemplos de referencias se ofrecen en la dirección web del *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References*: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
- f) **Tablas:** Se presentarán en formato de texto, nunca como una figura incrustada en el documento. Cada tabla se presentará separada por un salto de página, indicando claramente su numeración (en números arábigos) correlativa según la aparición en el texto. El pie de tabla detallará el significado de las abreviaturas que aparezcan en ella, así como las llamadas, señaladas correlativamente con una letra en superíndice (p. ej. a, b). Si el autor propone una tabla obtenida de otra publicación, debe tener el correspondiente permiso

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

y acompañarlo. Las secciones de Correspondencia, Cartas al Editor y Crítica de Libros no contendrán tablas, salvo con permiso expreso del Comité Editorial.

- g) Figuras: Para las fotografías (digitalizadas) el mejor formato es TIFF, con resolución de 300 ppp para un tamaño de imagen de 8,5 cm de ancho (y proporciones inversas equivalentes, es decir, 150 ppp para una anchura de imagen de 17 cm, etc.). Independientemente del programa con que se hayan elaborado, las figuras (especialmente gráficos) deben permitir su posterior tratamiento y manipulación informática por parte de la editorial, por lo que nunca deberán incrustarse en un documento sin el vínculo con el programa que las ha creado. Las letras, números y símbolos que aparezcan en las figuras deben ser claros y uniformes, y de tamaño suficiente para que la reducción de la figura no conlleve su ilegibilidad. Las figuras se enumerarán correlativamente en números arábigos según la aparición en el texto. Si el autor propone una figura obtenida de otra publicación debe tener el correspondiente permiso y acompañarlo.

Los pies de figura se incluirán con el artículo, nunca formando parte de la misma figura. Las secciones de Correspondencia y Cartas al Director nunca contendrán figuras, salvo con permiso expreso del Comité Editorial.

- h) Uso de medidas: Las medidas para la altura, peso y volumen deben ser reportadas en unidades métricas (metro, kilogramo o litro), la temperatura debe estar en grados Celsius. La presión arterial debe estar en milímetros de mercurio. La información de los reportes de laboratorio se debe basar en el Sistema Internacional de Unidades. El Sistema Legal de Unidades de Medida del Perú (SLUMP), por Ley 23560 del 31 de diciembre de 1982, entró en vigencia a partir del 31 de marzo de 1983.
- i) Abreviaturas y símbolos: Deben usarse solamente abreviaturas estándares, ya que de lo contrario puede resultar extremadamente confuso para el lector. Debe evitarse el uso de abreviaturas en el título del trabajo y minimizar al máximo su aparición en el resumen. Las abreviaturas utilizadas por el autor deben definirse y describirse en el texto la primera vez que se mencionen.

6 PROCESO DEL MANUSCRITO

Los manuscritos se registrarán con un código de referencia que será comunicado al autor responsable de la correspondencia al inicio del proceso de sometimiento, a partir del cual se podrá obtener información sobre el estado del proceso de revisión, que sigue las siguientes fases:

6.1 Revisión editorial. Se remite el trabajo al Comité Editorial, que lo revisa y decide si se somete a revisión externa.

6.2 Revisión externa o por pares (*peer review*). Se remiten a revisión externa todos los manuscritos aceptados en primera instancia por el Comité Editorial. Los manuscritos se remiten al menos a dos revisores considerados como expertos por INTERCIENCIA. La elección de los revisores para cada trabajo se realiza atendiendo al contenido del manuscrito. Dependiendo de los contenidos del manuscrito podrán solicitarse evaluaciones técnicas, estadísticas y farmacológicas, cuando los trabajos se refieran a ensayos clínicos y utilización de fármacos.

6.3 Aceptación o rechazo del manuscrito. A través de los informes realizados por los revisores, el Comité Editorial establece la decisión de publicar o no el trabajo, pudiendo solicitar a los autores la aclaración de algunos puntos o la modificación de diferentes aspectos del manuscrito. En este caso, el autor cuenta con un plazo máximo de dos meses para remitir una nueva versión con los cambios propuestos; pasado dicho término, si no se ha recibido una nueva versión, la editorial considerará retirado el artículo. Asimismo, el Comité Editorial puede proponer la aceptación del trabajo en un apartado distinto al propuesto por los autores.

6.4 Revisión editorial. El Comité Editorial revisa los aspectos formales del trabajo, descritos en estas normas. Un manuscrito puede ser devuelto a sus autores por incumplimiento de las normas para la publicación. La exclusión o rechazo de un trabajo no implica forzosamente que no presente suficiente calidad, sino que quizá su temática no se ajusta al ámbito de la publicación.

6.5 Revisión tras aceptación del trabajo. Una vez aceptados los trabajos, los manuscritos se someten a una

corrección morfolingüística y de estilo. Los autores podrán comprobar los cambios realizados por el corrector de estilo al recibir las galeradas.

6.6 Galeradas o revisión de trabajos justo antes de la impresión. La editorial remitirá al autor responsable de la correspondencia, las galeradas del trabajo para su revisión previamente a su publicación. Dicha revisión debe realizarse en cinco días naturales como máximo, puesto que la demora en la devolución de galeradas puede retrasar la publicación del artículo. No se admiten modificaciones en la estructura de los trabajos ya aceptados, pueden aprobar dichos cambios o sugerir modificaciones.

6.7 Separatas. La editorial remitirá a cada uno de los autores que haya facilitado su correo electrónico una copia digital en PDF de cada trabajo. El autor puede solicitar, asumiendo su coste económico, la impresión de separatas en el momento de la recepción de las galeradas.

7 RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Todas las investigaciones y los artículos de ellas derivados, deberán haberse ajustado a lo que indica la ley.

7.1 Consentimiento informado. Los artículos basados en investigaciones sobre seres humanos deben registrarse por los principios acordados en la Declaración de Helsinki. Si de un artículo puede denotarse la identidad de un paciente o si pretende publicarse una fotografía de este, deberá presentarse a la editorial su consentimiento informado o, en caso de ser menor, el consentimiento de sus padres o tutores.

7.2 Conflicto de interés. En caso de existir conflictos de intereses, haber recibido patrocinio o fondos para la realización de un estudio, deberán manifestarse siempre.

7.3 Experimentación con animales. En caso del uso de animales para experimentación y otros fines científicos, deberá facilitarse la declaración del cumplimiento de la ley nacional vigente.

7.4 Confidencialidad. Durante el proceso de revisión externa, INTERCIENCIA garantiza la confidencialidad del trabajo.

7.5 Ensayos clínicos. INTERCIENCIA se halla sujeta a las condiciones definidas por la Declaración de Helsinki de 1975 y sus ulteriores enmiendas

(<http://www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf>) y, también desarrolladas en el párrafo III.J. de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org>). Para la publicación de ensayos clínicos, debe remitirse una copia de la aprobación de las autoridades sanitarias de los países en los que se desarrolla la investigación experimental.

8 TRASPASO DE DERECHOS (COPYRIGHT)

INTERCIENCIA adquiere todos los derechos de los trabajos publicados, que comprenden la distribución y reproducción de estos. Para ello, todos y cada uno de los autores de los manuscritos deben transferir, necesariamente por fax o correo postal dichos derechos a INTERCIENCIA una vez registrado el trabajo.

9 CUANDO REMITA UN MANUSCRITO A INTERCIENCIA, RECUERDE:

Leer atentamente las normas para publicación de artículos y comprobar que su manuscrito satisface todos los requisitos. Un manuscrito puede ser devuelto a sus autores por incumplimiento de las normas de publicación.

- Remítalo por correo electrónico a: editorinterciencia@cinternacional.com.pe
- El resumen debe estar estructurado y contener un máximo de 250 palabras.
- Incluya al menos 3 palabras clave.
- El artículo debe ceñirse a la extensión y al número máximo señalado de figuras, citas y referencias bibliográficas.
- Las referencias deben cumplir estrictamente las normas de publicación.
- Verifique responsabilidades éticas y no olvide declarar la existencia o inexistencia de conflictos de interés.
- Especifique los datos de cada uno de los autores.
- Transferir los derechos a INTERCIENCIA.