

ACE



Hipótesis de la higiene
Tuberculosis multirresistente

Evaluación de medidas de promoción y
prevención en dengue

ACE 2014; 9(2)



Comité editorial:

Renzo di Natale. Editor en jefe [1].

Andrés J. González Salazar. Editor ejecutivo [1].

Raquel Lander. Editor [1].

Javier Arreaza. Editor [1].

José Montero. Editor [2].

Simón Mora. Editor [2].

Gessica Di Toro. Editor [3].

Nathalie Abreu. Editor [3].

Daniel García. Editor [4].

Fabio Di Paolo. Editor [4].

Geo Bianchini. Editor [4].

[1] Médico Cirujano. Universidad Central de Venezuela.

[2] Sexto año de la Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela.

[3] Quinto año de la Escuela de Medicina "José María Vargas", Universidad Central de Venezuela.

[4] Quinto año de la Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela.

Editores externos:

Dra. Nancy Larocca. Inmunología clínica.

Dra. Melba Isabel Franklin. Medicina interna.

Propiedad de:

Acta Científica Estudiantil.

ISSN 1856-8157

Depósito legal ppj 200302DC2671

Caracas, Venezuela.

Página web: <http://www.actacientificaestudiantil.com.ve>

Correo electrónico: actacientificaestudiantil@gmail.com

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2014.

Número de páginas: 27.

Acta Científica Estudiantil es el medio de difusión oficial y órgano científico de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (SOCIEM-UCV).

**Portada:**

Fotografía del 2006 que muestra una hembra del mosquito *Aedes aegypti* durante el proceso de adquirir sangre humana.

Fotógrafo: James Gathany.

Proveedor del contenido: CDC/ Prof. Frank Hadley Collins, Dir., Cntr. for Global Health and Infectious Diseases, Univ. of Notre Dame.

PHIL 2006 ID#9261.

Acta Científica Estudiantil

Diciembre 2014; Vol. 9 No. 2



actacientificaestudiantil.com.ve

Editorial

Proyecto de renovación de ACE

Andrés J González-Salazar y Renzo G Di Natale.

Editor Ejecutivo de Acta Científica Estudiantil.

Trabajos de investigación

Evaluación de medidas de promoción y prevención en Dengue.

Rodríguez-Quiñónez FA, Santos-Martins C y Previte-Moya S.

Reportes de caso

Reporte de caso. Paciente femenino de 54 años con tos productiva, fiebre y baciloscopia positiva.

Peñalver-Sampson LA, Pérez-Gastello D, Burgos-Ramírez N y Bou Daher D.

Revisión bibliográfica

Hipótesis de la higiene.

Garlin MA, Frontado L, Esteves MD y Bonilla D.

EDITORIAL

Proyecto de renovación de Acta Científica Estudiantil

González-Salazar AJ^{1,3} , Di Natale RG^{2,3}



Hace dos años inició el proyecto de renovación de Acta Científica Estudiantil (ACE), y junto con él surgió nuestro ambicioso y aparentemente inalcanzable sueño de ver a ACE entre las mejores revistas del mundo. Este ingenuo sueño, utópico pero siempre persistente, nos llevó a inspirarnos en las revistas de mayor renombre. Aspirando llegar a ser similar a aquellas publicaciones reconocidas por su factor de impacto e impecable calidad, decidimos embarcarnos en la renovación de nuestra revista.

Con incesante dedicación vimos como se materializaban nuestros objetivos y actualmente no dejan de sorprender los logros obtenidos por el comité editorial. Cada artículo que recibimos representa una enorme recompensa e inmensurable triunfo, ya que nos permite vislumbrar con mucha esperanza un futuro en donde nuestra revista sea hogar de artículos venezolanos y extranjeros de calidad y dignos de referencia.

No obstante, uno de nuestros mayores orgullos surge del reconocimiento que nuestro proyecto recibió por parte de nuestra querida universidad. La Organización de Bienestar Estudiantil (OBE) de la Universidad Central de Venezuela nos galardonó con el Premio al Mérito Estudiantil 2013 Mención “Innovación Emprendedora”. Al ver reconocido el resultado de 2 años de arduo trabajo y dedicación, nos complace sentir que esta vez fuimos nosotros los que dejamos una huella en la universidad que tanto marcó nuestras vidas.

A continuación se presenta el texto de postulación para el Premio al Mérito Estudiantil 2013 Mención “Innovación Emprendedora”:

“Mediante el siguiente informe se presenta el proyecto denominado “Proyecto ACE 2013–2014”, el cual consiste en el restablecimiento de la periodicidad y renovación de la revista biomédica de los estudiantes de medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), Acta Científica Estudiantil (ACE).

La idea de retomar la periodicidad y mejorar la calidad de la revista, surge posterior a la suspensión temporal de la publicación de ACE en el año 2011. Debido a la falta de generación de relevo, ACE es obligada a suspender sus publicaciones por los

¹Editor ejecutivo Acta Científica Estudiantil.

²Editor en jefe Acta Científica Estudiantil.

³Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

Instituto de Ortodoncia Chuao, Calle Choroní, Chuao. Caracas, Venezuela. CP:1050. E-mail: aj.gonzalezs@gmail.com

siguientes 2 años. En el año 2013, se restablece el comité editorial y se propone un cambio radical e innovador en todos los aspectos de gestión editorial, diseño gráfico, reglamento interno, promoción y distribución de la revista.

El comité editorial fue elegido el 14 de noviembre del 2013 y lo constituyen siete estudiantes de medicina de las Escuelas “José María Vargas” y “Luis Razetti” de la UCV: Renzo Di Natale (Editor en jefe), Andrés González-Salazar (Editor ejecutivo), Javier Arreaza (Editor), Raquel Lander (Editor), José Montero (Editor), Simón Mora (Editor) y Gessica Di Toro (Editor).

Con el Proyecto ACE 2013–2014 se cumplieron exitosamente los objetivos planteados por el comité editorial del año 2013.

Se logró la restitución de la periodicidad de la revista, iniciada el 2 de junio de 2014 con la publicación del número 1, volumen 9. El mismo cuenta con 34 páginas y 5 artículos y puede ser accesado gratuitamente a través de la página web www.actacientificaestudiantil.com.ve.

Se creó un nuevo sistema de organización de documentos y archivos y se sistematizó el correo electrónico del comité editorial. Para lograr esto se utilizaron sistemas informáticos actuales, como Dropbox® y Gmail®, con la finalidad de compartir y preservar los documentos de la revista, además de organizar la recepción del material editorial.

Con la finalidad de alcanzar la calidad de publicación de las mejores revistas médicas del mundo, se estudió la posibilidad de estandarizar la metodología de corrección de manuscritos de ACE. De esta manera se adoptaron los sistemas de evaluación del EQUATOR Network para casos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales (CARE, PRISMA y STROBE, respectivamente), sistemas utilizados por revistas con el más alto factor de impacto, como el British Medical Journal (BMJ). Ideado por el comité editorial, estas listas de chequeo, se pasaron a formularios con el formato de GoogleDrive® para facilitar un reporte más rápido y efectivo de la corrección de manuscritos enviados. De igual manera, se restableció el contacto con los editores externos (profesores y expertos especialidades en temas de la salud) para poder lograr la revisión por pares.

Para evitar futuras fallas en las generaciones de relevo, se decidió implementar en el reglamento de ACE, el establecimiento temprano del comité editorial sucesivo. De esta manera se asegura un tiempo suficiente de entrenamiento en manejo editorial y edición de artículos científicos. Además, se propuso la creación de un comité directivo con funciones específicas y necesarias en la gestión editorial, diseño y publicidad de la revista. Se llevó a cabo un entrenamiento, nunca antes realizado para los nuevos editores y el comité directivo.

El diseño de la revista también fue cambiado por miembros del comité editorial. Se diseñó y digitalizó un nuevo logo de la revista con la finalidad de representar la nueva etapa de ACE. Además, se instauraron cambios en los parámetros de diseño de la portada y la diagramación de la revista. Para la portada se utilizó la aplicación Photoshop® y se establecieron los parámetros de cómo deben ser diseñadas. Para el cuerpo se utilizó la aplicación InDesign®, la cual es usada por expertos en diagramación de revistas, periódicos y otras publicaciones.

Con el objetivo de mejorar la distribución, se decidió crear desde sus cimientos la página

web. La página web fue programada y codificada por el comité editorial, utilizando lenguajes de informática como HTML, CSS y JavaScript y se aseguró el dominio www.actacientificaestudiantil.com.ve. En cuanto a las redes sociales se creó la cuenta de twitter, página de Google+ y página de Facebook en las cuales se han publicado 18 noticias desde febrero hasta septiembre del 2014.

Para publicitar ACE, se crearon pósteres y se planificó su distribución por distintas zonas de Caracas con afluencia de médicos y de estudiantes de las ciencias de la salud. Además, con la finalidad de impulsar la producción científica universitaria, se amplió la conexión con otras instituciones científicas de la UCV, y de esta manera, en conjunto con el programa del Proyecto de Estímulo al Estudiante Investigador (PEEI), se realizó la publicación de un número suplementario de ACE el cual consiste de 16 resúmenes de trabajos originales presentados por los integrantes del PEEI.

Este proyecto fue realizado en su totalidad por miembros del comité editorial de ACE. Sólo se requirió financiamiento para la impresión de los pósteres, el cual fue otorgado por la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (SOCIEM-UCV). El dominio de la página web fue autofinanciado por el comité editorial y el servicio de alojamiento web fue donado por la empresa HostingSi.

Acta Científica Estudiantil representa el fervor científico de los estudiantes de la UCV y por lo tanto es una instancia que merece el mejor manejo editorial posible con la finalidad de dejar en alto nuestra comunidad universitaria y nuestro país. Bajo este principio creamos este proyecto y creemos que el Proyecto ACE 2013–2014 brinda a la revista Acta Científica Estudiantil una base estructurada y sólida sobre la cual se puede iniciar un proceso de crecimiento progresivo.

El rediseño ha tenido un impacto positivo sobre la comunidad científica de la universidad y mas allá. Hemos revisado 14 artículos, de los cuales 2 han sido extranjeros, lo cual representa un avance exponencial considerando los 2 años de suspensión de publicación de la revista. En las redes sociales hemos tenido un crecimiento importante en poco tiempo. En twitter tenemos 38 seguidores, en la página de Facebook contamos con 394 seguidores y la página de Google+ cuenta actualmente con 6037 visitas. Actualmente se encuentra en formación el segundo número del volumen 9 el cual tiene fecha de publicación en diciembre de 2014.

Podemos decir con certeza que en este momento ACE se encuentra al mismo nivel que las mejores revistas estudiantiles de Latinoamérica, es para nosotros un orgullo y un placer presentar el trabajo realizado durante este año y esperamos que el esfuerzo que se ha llevado a cabo sirva de motivación para toda la comunidad universitaria.”

Agradecemos al incansable trabajo de los editores de la revista, a los dedicados profesores que nos acompañaron en nuestro proyecto y sobre todo a los estudiantes de nuestra querida universidad, que día tras día demostraron que no hay mucha distancia entre la ciencia y la filología.

Andrés J. González-Salazar
Renzo G. Di Natale

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Evaluación de las medidas de promoción y prevención en dengue

Rodríguez-Quiñónez FA¹, Santos-Martins C¹ y Previte-Moya S¹



RESUMEN

La principal estrategia para disminuir la incidencia del dengue son las medidas de promoción y prevención en salud, por lo tanto se debe evaluar la efectividad de las mismas.

Los objetivos de la investigación fueron establecer diferencias entre los índices entomológicos y factores de riesgo para dengue, relacionar los mismos con las medidas de prevención y promoción implementadas, evaluar el conocimiento sobre dengue, previo y posterior a la implementación de promoción y prevención; y establecer diferencias del conocimiento en las comunidades donde se realizó promoción y prevención y aquellas donde no fue realizada.

Se estudiaron 8 comunidades del estado Portuguesa (Venezuela); 4 en las que se había realizado promoción y prevención (Barrealito, Baronero, El Progreso y Machorrencho) y 4 donde no se había realizado (Caño Seco, Isla II, Fanfurria y Caño Colorado). Se seleccionó la muestra de forma aleatoria sistemática, para un total de 243 viviendas. Los resultados reflejaron que las comunidades donde se había realizado promoción y prevención tuvieron menores índices entomológicos, factores de riesgo y mejor conocimiento que aquellas comunidades donde no fue realizada promoción y prevención; el conocimiento de los habitantes mejoró posterior a realizar prevención y promoción.

Se puede concluir que todas las comunidades presentan índices entomológicos mayores de 2% presentando alto riesgo de epidemia, la disminución de los índices entomológicos y la modificación de los factores de riesgo fueron estadísticamente significativas en las comunidades intervenidas con acciones de prevención y promoción.

Palabras clave: dengue, prevención, promoción, *Aedes aegypti*.

¹Escuela de Medicina “José María Vargas”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Calle Chopin, Edf Romero, P 4, Ap 16, Urb Colinas de Bello Monte, Caracas Venezuela.. CP:1050. E-mail: frodriguez43@hotmail.com

Recibido: 27/11/13.
Aceptado: 12/11/14.
Publicado: 01/12/14.

Estimaciones basadas en datos de la Organización Panamericana de Salud (OPS) sobre la carga económica del dengue para las Américas, indican que entre 2000 y 2007 esta enfermedad tuvo un costo promedio anual de USD 2.100 millones con variaciones que oscilaron entre USD 900 millones en 2004 y USD 3.100 millones en 2007, años que registraron la menor y mayor incidencia respectivamente [1].

Según el reporte de la OPS para la semana 20 de 2011, en las Américas se habían registrado 585.246 casos, de los cuales 8.484 fueron dengue severo; produciéndose 306 muertes por dengue [2]. En Venezuela el dengue es una patología muy frecuente. Según el boletín epidemiológico del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) durante el año 2012 se registraron 49.044 casos probables de dengue; de los cuales 1.931 fueron de dengue hemorrágico. En relación al estado Portuguesa, durante el año 2012 se diagnosticaron 1.204 casos sospechosos de dengue, de los cuales ninguno fue hemorrágico [3,4].

De acuerdo a la investigación de Pimentel I y col. realizada desde el 3 de junio al 4 de agosto de 2012 en la parroquia Antolín Tovar del municipio San Genaro de Boconoíto del estado Portuguesa, en el cual evaluaron las comunidades de El Progreso, Barrealito, Machorrenco y Baronero, existe una asociación significativa entre los casos de dengue, la presencia de cauchos, la presencia de criaderos del vector, los antecedentes de casos de dengue y el índice recipiente de cada comunidad. Durante la investigación, pusieron en práctica medidas de promoción y prevención en dengue (i.e. Charlas educativas, entrega de trípticos, eliminación de criaderos, conformación de brigadas estudiantiles, reconocimiento y diagnóstico de casos de dengue) realizadas en compañía de los miembros de cada una de las comunidades participantes en el estudio [5].

Debido a que cada comunidad cuenta con características demográficas y geográficas distintas, no todas las medidas de prevención y promoción son aptas y/o eficaces para ser implementadas en cada comunidad y por tanto es necesario reevaluar periódicamente dichas actividades iniciadas en estudios previos [5].

La presente investigación fue realizada con el propósito de evaluar las medidas de promoción y prevención en dengue en las comunidades Barrealito, Baronero, El Progreso, Machorrenco, Caño Seco, Isla II, Fanfurria y Caño Colorado durante el período comprendido entre el 3 de diciembre de 2012 y el 23 de enero de 2013. Para esto se llevaron a cabo las siguientes actividades: a1) establecer diferencias entre los índices entomológicos y factores de riesgo actuales de dengue en las comunidades en estudio, 2) relacionar los índices entomológicos y factores de riesgo de dengue actuales en las comunidades en estudio con las medidas de prevención y promoción implementadas por Pimentel I y col., 3) evaluar el conocimiento sobre dengue en Caño Seco, Isla II, Fanfurria y Caño Colorado antes y después de la implementación de medidas de promoción y prevención, 4) establecer diferencias sobre el conocimiento sobre el dengue en las comunidades de Barrealito, Baronero, El Progreso y Machorrenco y en Caño Seco, Isla II, Fanfurria y Caño Colorado.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio posee una primera fase de carácter retrospectivo donde se llevó a cabo un análisis de las actividades de promoción y prevención implementadas anteriormente y una fase prospectiva donde se realizó un análisis de los efectos de las actividades de promoción y prevención implementadas durante la realización de este proyecto. Se trata de un estudio de carácter transversal con una estrategia de investigación de campo, de tipo explicativo. Finalmente el presente es-

tudio se enmarca dentro de los lineamientos de la metodología de aprendizaje en servicio, entendiéndose como tal, las experiencias, prácticas y programas que ofrecen simultáneamente una alta calidad de servicio solidario y un alto grado de integración con los aprendizajes formales.

La población de estudio estuvo constituida por los habitantes de la Parroquia Antolín Tovar, del municipio San Genaro de Boconoíto, del estado Portuguesa, Venezuela. A partir de la población se conformaron dos grupos de estudio.

El grupo de estudio A, contaba con las siguientes características: antecedente de participación en el estudio de Pimentel I y col., antecedente de casos sospechosos de dengue, cercanía entre las comunidades, aceptación a participar en la investigación (consentimiento informado). Así quedo conformado el grupo A por las comunidades Barrealito (121 viviendas), Baronero (146 viviendas), El Progreso (33 viviendas) y Machorrenco (64 viviendas).

El grupo de estudio B contaba con las siguientes características: no participación en el estudio de Pimentel I y col., cercanía entre las comunidades, características demográficas similares al Grupo A y aceptación a participar en la investigación (consentimiento informado). Quedando conformado por las comunidades: Caño Seco (65 viviendas), Isla II (119 viviendas), Fanfurria (154 viviendas) y Caño Colorado (27 viviendas).

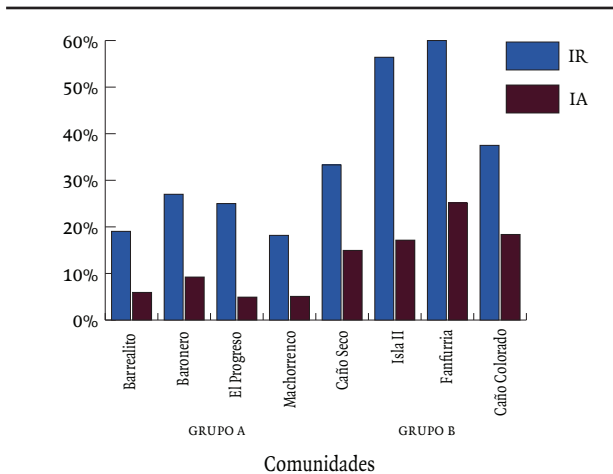
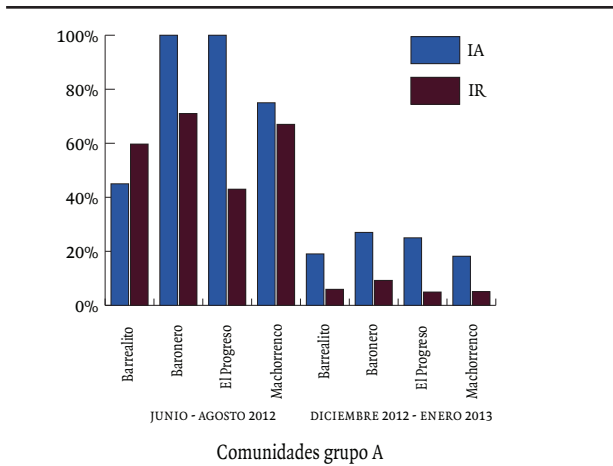
La muestra a estudiar en cada una de las comunidades se estableció probabilísticamente de forma aleatoria sistemática seleccionando 1 de cada 3 casas a partir de la primera casa de cada comunidad (metodología del 33%); en caso tal de que no se encontrara nadie en la vivienda o sus habitantes se negaran a participar en la investigación; se procedió a seleccionar la casa contigua.

Inicialmente se determinó el conocimiento sobre dengue en cada comunidad. La recolección de datos se realizó a través de una encuesta de 6 preguntas de opción múltiple con una úni-

ca respuesta correcta por pregunta. La encuesta fue aplicada siguiendo la modalidad cuestionario (Anexo 1). El dueño de la vivienda o jefe de familia era el encargado de responder el cuestionario; excepto en el caso de las personas analfabetas o que manifestasen preferencia por un método de entrevista estructurada, en estos casos se utilizo dicho método. Los resultados de las encuestas fueron clasificados con base en el grado de conocimiento como bueno (4 a 6 respuestas correctas), regular (2 a 3 respuestas correctas) o malo (0 a 1 respuesta correcta). Una vez aplicada la encuesta en las comunidades del Grupo B se procedió a implementar medidas de promoción y prevención del dengue a manera de charlas educativas, las mismas se impartieron utilizando un rotafolio en aquellas casas donde habían más de 2 habitantes o mediante el apoyo en un tríptico en aquellas donde habían menos de 2 habitantes. Luego de la charla educativa se aplicó nuevamente la encuesta en las comunidades del Grupo B a fin de registrar el cambio en el conocimiento posterior a la charla educativa.

La siguiente fase consistió en determinar los factores de riesgo para enfermedad del dengue, información que fue obtenida a través de entrevista y registrada en el mismo formato utilizado en el estudio de Pimentel I y col. [5].

Finalmente se realizó el levantamiento aéreo; se solicitó el permiso del dueño de la vivienda o jefe de familia para observar los diferentes depósitos de agua útiles e inútiles que pudieran servir de criaderos, se procedió a revisar recipiente por recipiente y mediante la ayuda de un recolector de orina a extraer agua de los recipientes y observarla para detectar la presencia de larvas. Después de la inspección y el registro de los hallazgos, se procedió a eliminar los criaderos inservibles y los infestados pero en el caso de los recipientes útiles o aquellos que no pudieran ser eliminados debido a su tamaño o ubicación se procedió a dar instrucciones al jefe de familia sobre las correctas medidas de conservación y limpieza de los mismos.



| | | Casa infestada | | |
|-------------------|-------|----------------|-----|-------|
| | | Sí | No | Total |
| Medidas aplicadas | Sí | 28 | 97 | 125 |
| | No | 62 | 56 | 118 |
| | Total | 90 | 153 | 243 |

Gráfica 1. Índices entomológicos en las comunidades del grupo A durante la investigación llevada a cabo por Pimentel y col. y el estudio actual [5].

Gráfica 2. Índices entomológicos en las comunidades del grupo A y del grupo B durante el período de estudio (Datos y elaboración propia).

Tabla 1. Relación entre la implementación de medidas de prevención y promoción sobre dengue y la infestación de viviendas por el vector en las comunidades en estudio (Datos y elaboración propia).

Todos los participantes en el estudio fueron informados sobre las características del mismo. El investigador debidamente identificado, procedió a explicar al jefe de familia de la vivienda el trabajo que se iba a realizar así como la importancia de su participación en el mismo. Posterior a lo cual se les hizo entrega del consentimiento informado, siguiendo los lineamientos proporcionados por la comisión de bioética de la escuela de medicina José María Vargas.

Una vez registrados los datos, fueron transcritos a la hoja de cálculo Microsoft Excel 2010 ©. Estos fueron analizados usando medidas de tendencia central (media aritmética) y posteriormente fueron graficados utilizando gráficos de columnas y de barras. Los datos fueron analizados estadísticamente mediante la técnica de X² para determinar la significancia estadística.

RESULTADOS

Como resultado de esta investigación pudo obtenerse que los índices entomológicos (índice aélico e índice de recipientes) en las comunidades del grupo A fueron menores durante el período en el que se llevó a cabo este estudio que durante el período en que fue implementado el estudio de Pimentel I y col. (Gráfica 1). De igual forma los índices entomológicos fueron mayores en las comunidades del grupo B con respecto a las del grupo A durante el curso de este estudio (Gráfica 2). Después de relacionar la implementación o no de medidas de prevención y promoción en dengue con la infestación de las viviendas por el vector se evidenció que las viviendas donde se implementaron dichas medidas, poseían un menor número de casos de infestación (X²: 23,64 p: <0,05) (Tabla 1).

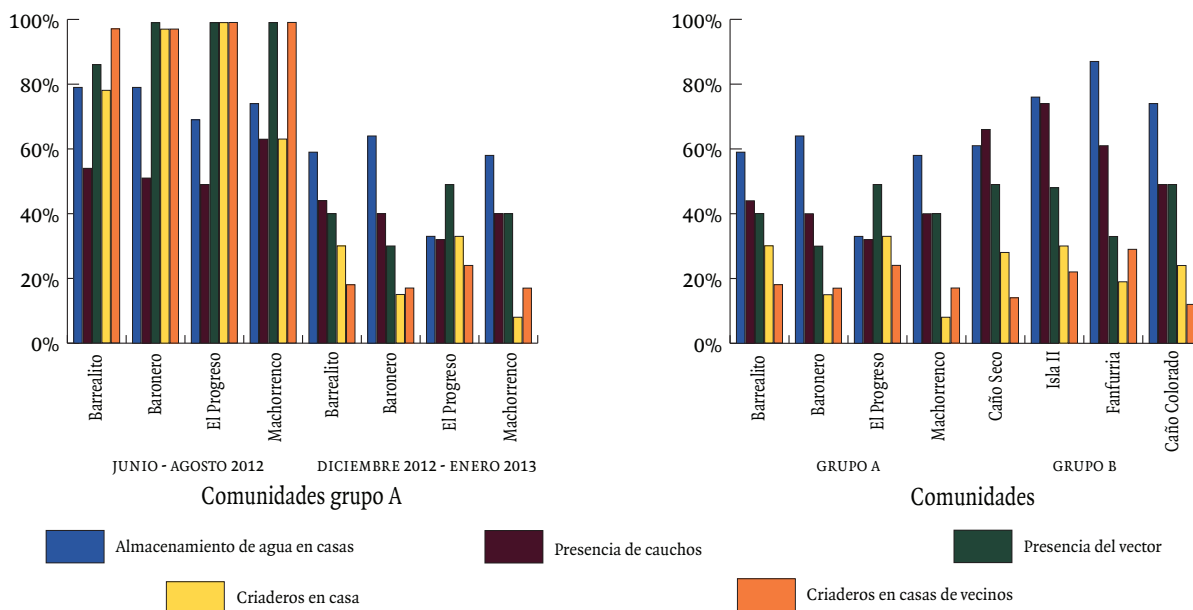
Una vez registrados y graficados los factores de riesgo para enfermedad del dengue (i.e. almacenamiento de agua, presencia de cauchos, presencia del mosquito, criaderos en casa, criaderos en casas de vecinos), en las comuni-

dades pertenecientes al grupo A se determinó que la presencia de estos fue menor durante el período de esta investigación que durante el período de estudio de Pimentel y col. (Gráfica 3); de igual forma la presencia de factores de riesgo fue menor en las comunidades del grupo A que en las del grupo B (Gráfica 4).

Relacionando la implementación o no de medidas de prevención y promoción en dengue con la presencia de factores de riesgo para infección por virus del dengue en las viviendas, se estableció

que en aquellas viviendas donde se implementaron dichas medidas la presencia de factores de riesgo era menor ($X^2: 14,64 p: < 0,05$), para el factor “presencia de cauchos en la vivienda” (Tabla 2).

Se estableció que el conocimiento sobre dengue de las comunidades del grupo A podía ser calificado como “bueno” en relación a las comunidades del grupo B, cuyo conocimiento podía calificarse como “regular” (Gráfica 5); relacionándose de esta forma el antecedente de implementación de medidas



| Medidas aplicadas | Agua almacenada | | Presencia de cauchos | | Presencia del vector | | Criaderos en casa | | Criaderos en casa vecinos | |
|-------------------|-----------------|----|----------------------|-----|----------------------|-----|-------------------|-----|---------------------------|-----|
| | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Sí | 74 | 51 | 52 | 73 | 47 | 78 | 22 | 103 | 29 | 96 |
| No | 80 | 38 | 78 | 40 | 51 | 67 | 30 | 88 | 28 | 90 |
| Total | 154 | 89 | 130 | 113 | 98 | 145 | 52 | 191 | 57 | 186 |

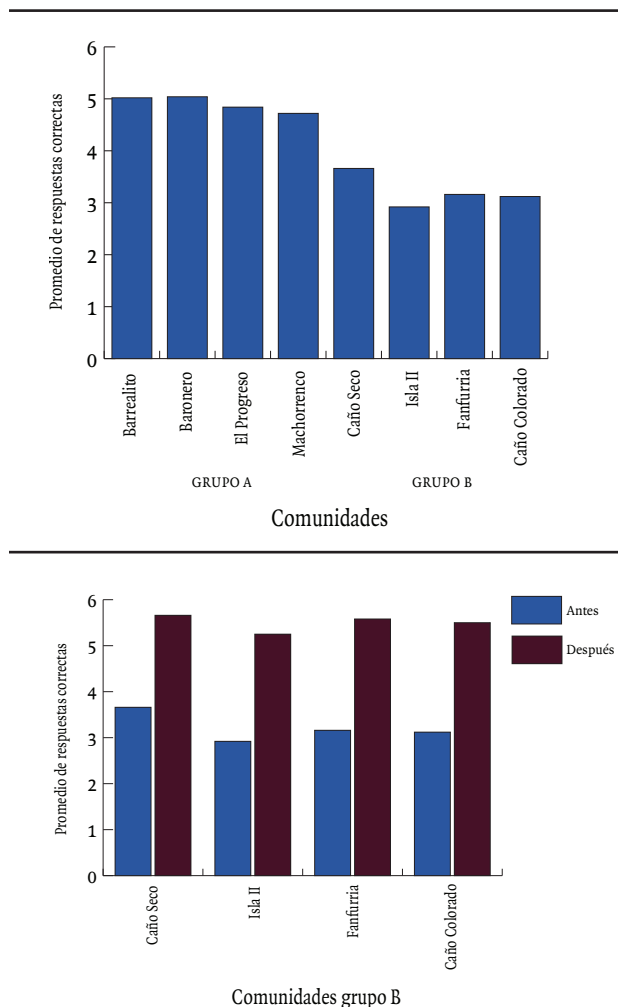
Gráfica 3. Factores de riesgo para infección por virus del dengue en las comunidades del grupo A durante el estudio de Pimentel y col. y el presente estudio [5].

Gráfica 4. Factores de riesgo para infección por virus del dengue en las comunidades del grupo A y grupo B durante el presente estudio (Datos y elaboración propia).

Tabla 2. Relación entre la implementación de medidas de prevención y promoción en dengue y los factores de riesgo para infección en las comunidades en estudio (Datos y elaboración propia).

de prevención y promoción en dengue con un mayor nivel de conocimiento que en los casos en los que no fueron implementadas (X^2 : 8,95).

Finalmente el conocimiento sobre el dengue en las comunidades del grupo B mejoró posterior a la implementación de actividades de prevención y promoción pasando de ser considerado como “regular” a ser considerado como “bueno” (Gráfica 6).



Gráfica 5. Conocimiento sobre prevención del dengue en las comunidades del grupo A Y grupo B en el presente estudio. (Datos y elaboración propia).

Gráfica 6. Conocimiento sobre prevención del dengue en las comunidades del grupo B antes y después de la implementación de medidas de promoción y prevención durante el presente estudio. (Datos y elaboración propia).

DISCUSIÓN

Al emplear medidas de prevención y promoción en ciertas comunidades y posteriormente evaluarlas, se obtuvieron índices entomológicos menores, esto habla a favor del efecto de estas medidas en dichos índices; las comunidades en donde fueron implementadas estas medidas, mostraron índices entomológicos menores que aquellas comunidades en donde no se implementaron (Gráfica 2). Esto es un reflejo directo de la diferencia de riesgo en las comunidades, para presentar una epidemia por virus del dengue [6, 7].

Sin embargo, existe un factor fundamental que se debe considerar en el análisis y es que las actividades y mediciones realizadas durante el trabajo de Pimentel y col. fueron ejecutadas durante el período lluvioso del año mientras que las mediciones hechas durante el presente estudio, se llevaron a cabo durante el período seco del año, lo cual puede afectar directamente los valores de los índices entomológicos al disminuir el número de criaderos del vector. El hecho de evidenciar que aquellas viviendas donde fueron implementadas medidas de prevención y promoción presentaban menores casos de infestación (Gráfica 1), no constituye una mera casualidad sino que constituye un hallazgo estadísticamente significativo estableciendo de esta forma una relación causa-efecto: si se implementan medidas de prevención y promoción, entonces el número de casas infestadas será menor [5,6].

A pesar de que los factores de riesgo para dengue reflejaron valores menores durante el período de estudio en relación a los valores registrados durante el estudio de Pimentel y col. (Gráfica 3); el análisis de estos resultados debe hacerse por separado. En relación al almacenamiento de agua y la presencia de cauchos, la variación en estos valores depende de la modificación en el comportamiento de las personas (i.e. deciden almacenar agua o conservar cauchos) mientras que la variación en la presencia del mosquito, la

presencia de criaderos en casa o la presencia de criaderos en casas de vecinos no depende sólo del cambio en el comportamiento de las personas sino también de factores ambientales como la pluviosidad (i.e. si hay agua o no en los recipientes para que pueda formarse un criadero) [5, 8].

Al confrontar los factores de riesgo presentes en las comunidades que recibieron medidas de promoción y prevención en dengue con aquellas que no las recibieron, se evidencia que en relación al almacenamiento de agua y la presencia de cauchos las comunidades donde no se implementaron medidas de prevención presentan valores mayores que el grupo A (Gráfica 4), pudiendo realizarse un análisis similar al anterior debido a que la modificación en estos valores es dependiente del comportamiento de las personas que habitan en la vivienda [5,8].

Aunque en aquellas viviendas donde se implementaron medidas de promoción y prevención los valores de los factores de riesgo fueron menores (Tabla 2), sólo la presencia de cauchos mostró diferencias estadísticamente significativas. A pesar de que tanto el almacenamiento de agua como la presencia de cauchos son factores cuya modificación depende del comportamiento de las personas que habitan en las viviendas, parece ser que el primero es mucho más difícil de modificar, pese a que en su inmensa mayoría las viviendas visitadas contaban con suministro de agua corriente [5, 9, 10].

El conocimiento sobre la prevención del dengue en las comunidades donde fueron implementadas actividades de promoción y prevención, es mayor al conocimiento en las comunidades donde no fueron implementadas estas actividades (Gráfica 5). Existe una relación estadísticamente significativa entre la imple-

mentación de medidas de prevención y promoción y el conocimiento sobre la enfermedad del dengue, es decir, aquellas personas quienes recibieron las medidas de prevención y promoción tienen un mejor conocimiento de la enfermedad que aquellas que no las recibieron [5].

El conocimiento mejoró notablemente en las comunidades del grupo B posterior a la implementación de medidas de promoción y prevención, pasando de ser considerado conocimiento “regular” a ser considerado como conocimiento “bueno” (Gráfica 6) [9,10].

CONCLUSIONES

Las comunidades donde fueron implementadas medidas de prevención y promoción presentaron disminución de los índices entomológicos y factores de riesgo; sin embargo perseveran índices aélicos por encima de 2%, ubicándolas en el rango de “alto riesgo para epidemia”.

La disminución de los índices entomológicos y la modificación de los factores de riesgo dependientes del individuo fueron estadísticamente significativas en las comunidades intervenidas con acciones de prevención y promoción en dengue.

La aplicación de dichas medidas modificó de manera satisfactoria el conocimiento sobre la enfermedad en los habitantes de las comunidades intervenidas.

La interacción con la comunidad, las charlas educativas, los folletos informativos y la vigilancia epidemiológica con determinación de los índices entomológicos de dengue son estrategias excelentes para mejorar el conocimiento y comportamiento de la población en relación la enfermedad del dengue.

Referencias bibliográficas

1. Enfermedades y afecciones: Hoja de datos sobre el dengue. [Internet]. CDC en español Atlanta: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; 2008 [actualizada el 24 de febrero de 2010; acceso 31 de enero de 2013], Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/dengue/HojaDatos.htm>
2. Dengue: Epidemiología y situación mundial 2011 [Internet]. AMSE España: Asociación de Médicos de Sanidad Exterior 2012 [acceso 01 de enero de 2014]

- 2013]. Disponible en: http://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=86:dengueepidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50
3. Boletín integral de Salud Ambiental – Semana epidemiológica n° 44. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Venezuela 2012; 18(44).
 4. Boletín epidemiológico. Semana epidemiológica n° 52. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Venezuela 2012; 61(52).
 5. Pimentel I, Ruiz K, Tellez M y Rincón S. Análisis de los factores de riesgo epidemiológicos e índices entomológicos del dengue y su asociación con la incidencia y prevalencia de dengue en las comunidades del Progreso, Baronero, Barrealito y Machorrenco pertenecientes a la Parroquia Antolin Tovar del Municipio San Genaro de Boconoito Estado Portuguesa durante las semanas epidemiológicas 23 a 31 del 2012. *Sonrisas* 2012; 33(144).
 6. Chapilliquén F. Estudio comparativo de metodologías para el levantamiento del Índice Aédico en la localidad Pampa Huasa Huasi. Dirección de Salud Junín. *Revista Peruana de Epidemiología* 2002;10(7).
 7. Fernández W, Iannacone J y Rodríguez E. Distribución espacial, efecto estacional y tipo de recipiente más común en los índices entomológicos larvarios de *Aedes Aegypti* en Yurimaguas, Perú, 2000–2004. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2005; 22(3):191-199.
 8. Miragaya M. Efectividad de las medidas de promoción y prevención del dengue en los habitantes de la ciudad de Tostado. [Internet]. Universidad Abierta Interamericana, 2010 [accesado 2 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC104434.pdf>
 9. Alerta Epidemiológica n° 190. Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas. Comisión de epidemiología, (12 de junio de 2011)
 10. 10. Wilkinson, R et al (Organización Mundial de la Salud – Europa). *Los Determinantes probados de la salud – Los hechos probados*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, España (2003), 33p. I351-06-007-1

REPORTE DE CASO

Reporte de caso. Adulto de 54 años con tos productiva, fiebre y baciloscopia positiva

Peñalver-Sampson LA¹, Pérez-Gastello D¹, Burgos-Ramírez N¹ y Bou Daher D¹



RESUMEN

La tuberculosis es una entidad milenaria con más de 4 millones de personas infectadas en el sudeste asiático y casi 500.000 casos en América. De acuerdo a la OMS, en el 2012 se reportaron aproximadamente 450.000 casos de tuberculosis multirresistente en todo el mundo, cifra que ha aumentado en los últimos años.

Se presenta el caso de un paciente femenino de 54 años de edad, VIH+ en terapia antiretroviral, quien acudió a médico de su localidad con sintomatología de 3 meses de evolución, caracterizada por tos productiva, fiebre de 40°C, escalofríos y astenia; se le realiza baciloscopia (BK) que resulta positiva y recetan tratamiento con isoniacida, pirazinamida, etambutol y rifampicina el cual cumple durante 5 semanas, hasta 9 días previos a su consulta, sin mejoría. Es ingresada a centro hospitalario donde continúa el esquema previo, sin mejoría, realizándose múltiples BK, reportándose todas positivas (++) y cultivos que resultan positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. Se realiza GENEXPERTMTB/RIF que reporta cepa resistente a rifampicina; cambiándose el esquema de tratamiento para etionamida, cicloserina, ofloxacina, amikacina y pirazinamida, manteniéndose a la paciente en observación.

La importancia de la tuberculosis multiresistente deriva de la complejidad de los esquemas estándar de tratamiento, los cuales son de larga duración y con posibles efectos secundarios. Un paciente portador de una cepa multiresistente actúa como fuente de infección, multiplicando los casos en su entorno social. Lo antes expuesto, asociado a la escasez relativa de otras alternativas terapéuticas hace necesario estudiar y diagnosticar los casos de tuberculosis multirresistente y actuar en consecuencia para disminuir la transmisión de estas cepas.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, rifampicina, tuberculosis multirresistente.

¹Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Avenida Alfredo Jahn, Res. El Parque, Piso 6, Ap. 63, Los Palos Grandes. Caracas, Venezuela. CP:1060. E-mail: luissamp21@gmail.com

Recibido: 02/08/14.
Aceptado: 27/11/14.
Publicado: 01/12/14.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (antiguamente conocido como bacilo de Koch). Representa una de las enfermedades infecciosas más frecuentes, principalmente en las áreas geográficas donde predominan la pobreza, el hacinamiento y la deficiencia higiénico-sanitaria. Los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad activa son la coinfección con VIH, el abuso de drogas intravenosas, alcoholismo, diabetes mellitus, silicosis, cáncer de cabeza y cuello y terapias inmunosupresoras [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima la existencia de 500.000 casos de esta enfermedad en América Latina, locación en donde representa una alta carga social, principalmente en México y Brasil. Con el diagnóstico apropiado, la tuberculosis es tratable [2,3].

El principal problema con respecto a la tuberculosis, revisado en este reporte, es la aparición de cepas resistentes a los fármacos antituberculosos, principalmente aquellos de primera línea: isoniacida y rifampicina. Aunque la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos no es nueva en ninguna forma, la multiresistencia es un fenómeno cada vez más frecuente y de alarma, pues las alternativas terapéuticas son de uso delicado, pudiendo desencadenar efectos adversos de importancia

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 54 años de edad, VIH+, con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) estadio C3, en terapia antirretroviral no especificada. Refería un cuadro de 3 meses de evolución, caracterizado por tos productiva con expectoración amarillenta, fiebre de 40°C, escalofríos, astenia y pérdida de peso no cuantificada. La paciente consulta en su localidad y se le realiza baciloscopia (BK)

que resulta positiva (BAR ++). Por estos motivos se receta tratamiento con isoniacida, pirazinamida, etambutol y rifampicina en régimen intrahospitalario supervisado el cual cumple hasta 9 días previos a su consulta al Hospital Universitario de Caracas. Para el momento de su consulta la paciente totalizaba 5 semanas de tratamiento antituberculoso.

El examen físico se encontraba normal con excepción de la exploración pulmonar, la cual denotaba disminución del murmullo vesicular en ambas bases pulmonares. El peso actual de la paciente era de 52 kg. En cuanto a los exámenes paraclínicos, se cuantificó la carga viral, que reportó menos de 50 copias de RNA/ml. El estudio de química sanguínea reportó en este momento hiperglicemia (192 mg/dl), hiponatremia (131 meq/l) e hipoalbuminemia (2,70 g/dl) mientras que la hematología completa reveló neutrofilia (76,2%) con linfopenia (14%).

Se decide su hospitalización y se continúa el esquema previo, sin mejoría, realizándose múltiples BK, reportando todos (++) y cultivos que resultaron positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. Se realiza Gen Spear (GENEXPERTMTB/RIF) que reporta cepa resistente a rifampicina; se decide iniciar terapia con antituberculosos de segunda línea, definiéndose el nuevo esquema con etionamida (1 g qd), cicloserina (1 g qd), ofloxacina (400 mg bid), amikacina (750 mg qd) y pirazamina (1,5 g qd), manteniéndose a la paciente en observación.

DISCUSIÓN

La aparición de fármacos antituberculosos fue uno de los hitos en el tratamiento de la enfermedad, sin embargo, desde el inicio de su uso la aparición de cepas resistentes a los antituberculosos de primera línea ha sido un fenómeno frecuente. Es en la actualidad donde la resistencia cobra mayor importancia,

| Grupo | Características |
|-----------|--|
| NATURAL | Mutación espontánea. Independiente de la previa exposición a fármacos. Relacionada al número de bacilos. |
| INICIAL | Los pacientes inician el tratamiento con una cepa ya resistente. Incluye a la primaria y a la adquirida, sin antecedentes de tratamiento previo. |
| PRIMARIA | Los pacientes no han recibido tratamiento previo y se infectan con una cepa ya resistente. |
| ADQUIRIDA | Resulta del uso inadecuado de la medicación antituberculosa. |

Tabla 1. Tipos de resistencia según mecanismo de adquisición [6].

puesto que las cepas han comenzado a expresar resistencia a más de uno de estos fármacos. Por definición, la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) es aquella que presenta resistencia tanto a isoniazida como a rifampicina, siendo el tipo más frecuente [6]. Sin embargo, una nueva amenaza se perfila en forma de tuberculosis extensivamente resistente (XDR-TB) cuyos primeros casos fueron reportados en 2006 y que presenta resistencia a antituberculosos de primera línea, a las fluoroquinolonas y a los antibióticos inyectables [5,6].

En general, los casos de MDR-TB se deben principalmente al manejo inadecuado de cepas sensibles al tratamiento de primera línea y está relacionado con la suspensión del tratamiento por parte del paciente antes del tiempo estipulado, pudiendo o no coincidir esta suspensión con una mejoría de la sintomatología [6]. Así mismo, la emergencia de cepas XDR-TB está en estrecha relación con el manejo inadecuado de cepas MDR-TB; por lo que la principal medida preventiva está en la culminación efectiva del tratamiento supervisado en ambiente hospitalario o en la comunidad (cb-DOTS) como es recomendado por la OMS [2,6].

Las formas resistentes de la tuberculosis afectan a aproximadamente 450.000 personas

de acuerdo a la OMS [2]. La literatura reporta mayor incidencia de formas resistentes en inmigrantes, sobre todo en aquéllos que emigran desde zonas endémicas hacia países con mejores condiciones socioeconómicas [3]. La evidencia actual indica que no existe relación entre la presencia de infección por VIH con o sin SIDA y la infección por cepas tipo MDR-TB o XDR-TB [5].

Estudios recientes indican que *M. tuberculosis* sólo puede adquirir resistencia a través de mutaciones espontáneas o inducidas de su propio genoma y no a través de la transferencia de material genético entre cepas [6,7]. La literatura reporta cuatro tipos de resistencia (Tabla 1) [6,8] y en la mayoría de los casos se trata de resistencias adquiridas [6,8].

Con base en la información epidemiológica reportada en el caso, se puede clasificar la resistencia de esta cepa de *M. tuberculosis* como inicial-primaria. En cuanto a las alternativas de tratamiento, la literatura establece 5 grupos de fármacos antituberculosos con indicaciones para tuberculosis sensible, MDR-TB o XDR-TB (Tabla 2) [6]. En relación a esta tabla, se observa que el tratamiento inicial de la paciente se realizó con los cuatro fármacos clásicos de primer grupo (primera línea), sin mejoría de la sintomatología (hecho habitual en las formas

| Grupo | Fármacos antituberculosos | Indicación especial |
|----------------------------|--|---------------------------|
| GRUPO 1 (PRIMERA LÍNEA) | Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida | - |
| GRUPO 2 (INYECTABLES) | Estreptomicina, amikacina, kanamicina, capreomicina | Fases iniciales en MDR-TB |
| GRUPO 3 (QUINOLONAS) | Ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina | Primera opción en MDR-TB |
| GRUPO 4 (SEGUNDA LÍNEA) | Etionamida, cicloserina, protionamida, teridizona, ácido para-amino salicílico | - |
| GRUPO 5 (REFUERZO) | Amoxicilina/clavulinato, clofazimina, tiosemincarbazone, isoniacida | - |

Tabla 2. Alternativas terapéuticas en el manejo de la tuberculosis [6].

MDR-TB y XDR-TB) ante lo cual la evaluación oportuna permite el diagnóstico de MDR-TB y el cambio en el esquema de tratamiento, con reemplazo de drogas del primer grupo por aquellas del segundo, tercer y cuarto grupos [6].

En todos los casos, el objetivo inicial es la negativización bacteriológica, representada por una BK en donde no se observen BAR, esto cobra vital importancia en las formas resistentes de tuberculosis, pues un paciente con BK seriados negativos (no bacilífero) es incapaz de transmitir las cepas resistentes a otros individuos (contactos), disminuyendo de esta forma la transmisión de formas resistentes [1]. Además del número de bacilos, otros factores importantes en la transmisión son el tiempo de exposición al aire contaminado y el estado inmune del individuo expuesto. El esquema de tratamiento para la tuberculosis resistente tiene una duración mínima de 20 meses [1].

La administración del tratamiento en los casos de MDR-TB y XDR-TB se realiza rutinariamente bajo hospitalización y supervisión estricta, aunque nuevos estudios

han determinado que aplicar un esquema supervisado, ambulatorio con participación de la comunidad, similar al cb-DOTS para la tuberculosis sensible, tiene eficacia similar y, si es bien llevado, puede garantizar la negativización bacteriológica y la cura del paciente [1,9]. Sin embargo sería necesario combinar la técnica basada en la comunidad con seguimiento hospitalario riguroso, pues el tratamiento de la tuberculosis resistente conlleva efectos adversos importantes, como ototoxicidad, hepatotoxicidad, artralgias y alteraciones digestivas. Particularmente, la etionamida puede causar hipotiroidismo, un fenómeno bien descrito en la literatura. Es necesario, entonces, la supervisión cuidadosa en un ambiente óptimo cuando se traten cepas MDR-TB y XDR-TB [5,10].

CONCLUSIONES

La tuberculosis resistente se presenta principalmente en aquellos casos en los que el esquema de tratamiento inicial no se cumple totalmente. Sin embargo, en raras oportunidades los pacientes se infectan con una cepa resistente

que proviene de otro individuo infectado. La importancia de la MDR-TB y de la XDR-TB radica en la dificultad relativa del tratamiento, la alta posibilidad de complicaciones y efectos adversos y la duración, aún mayor, del esquema terapéutico. El manejo adecuado de las formas resistentes de tuberculosis es vital para evitar la transmisión de estas cepas y el incremento de casos del mismo. Tanto el esquema intrahospitalario como el basado en la comunidad son eficaces para lograr adherencia al tratamiento, aunque en nuestro medio se sigue prefiriendo el esquema intrahospitalario para garantizar su efectividad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean extender su más sincero agradecimiento a la Dra. Jocays Caldera del Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas y docente de la Cátedra de Microbiología Médica de la Escuela Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela por su invaluable apoyo y guía durante la realización de este caso clínico.

Referencias bibliográficas

- Gabriel AP, Mercado CP. Evaluation of Task Shifting In Community-Based DOTS. *ScientificWorldJournal*. 2011;11: 2178-86
- Global Tuberculosis Report. Geneva, World Health Organization (WHO). 2013. 306pp. Report No WHO/HTM/TB/2013.11
- Zammarchi L, Bartalesi F, Bartoloni A. Tuberculosis in Tropical Areas and Immigrants. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1): e2014043
- Gutiérrez-Aroca JB, Ruiz P, Casal M. Resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(4): 332-336.
- Matteelli A, Roggi A, Carvalho ACC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clinical Epidemiology*. 2014;6: 111-118
- Pretti-Dalcom M, Kramer de Noronha M, Dornelles-Picon P. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(1).
- Wang J, Behr MA. Building a better bacillus: the emergence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Microbiol*. 2014;5: 139.
- Manfredi R, Nanetti A, Dal Monte P, Calza L. Pathomorphism of Pulmonary tuberculosis. An Observational Study of Slow Clinical, Microbiological and Imaging Response of Lung Tuberculosis to Specific Treatment- Which Role for Linezolid. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(4): 297-303.
- Weiss O, Chen W, Cook VJ, Johnston JC. Treatment outcomes for community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14: 333
- McDonnell M, Braverman L, Bernardo J. Hypothyroidism due to Ethionamide. *N Eng J Med*. 2005;352: 2757-9.
- Aznar E, Domingo D, Abanades S, García-Peñuela E, López-Brea M. Resistencia en *Mycobacterium tuberculosis* durante un periodo de cuatro años en un hospital de Madrid. *Rev Esp Quimioterap*. 2005;18(3):222-225
- Dias-Matos E, Moreira-Lemos AC, Bittencourt C, Leite-Mesquita C. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in Strains of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Patients in a Tertiary Hospital in Bahia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(3):331-338.
- Abdel-Aziz M, Wright A. The World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-Tuberculosis Drug Resistance: A Model for Other Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41: 258-62.
- Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Garza-González E. Drug Resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico: A systematic review. *Salud Pública Mex*. 2014;56: 63-77
- Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Song T, Via LE et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 367(16): 1508-18
- Müller B, Borrell S, Rose G, Gagneux S. The heterogeneous evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Genet*. 2013;29(3):160-9
- Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M et al. New Regimes to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1): 11-20.
- Smith T, Wolff KA, Nguyen L. Molecular biology of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr top Microbiol Immunol*. 2013;374:53-80
- Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky v, Mitnick C, Nuermberger EL. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential. *J Infect Dis*. 2013;207(9): 1352-8.
- O'Donnell MR, Padayatchi N, Kvanovsky C, Werner L, Master I, Horsburgh CR. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3): 416-24.
- Frake MF, Appleton SC, Mitnick CD, Furrin JJ, Bayona J, Chalco K et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis reduce recurrence. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6): 770-6.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Hipótesis de la higiene

Garlín MA¹, Frontado L¹, Esteves MD¹ y Bonilla D¹.

RESUMEN

En los países desarrollados ha habido, en las últimas décadas, un incremento en las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, como alergias, neoplasias, y enfermedades autoinmunes. La “Hipótesis de la Higiene” pretende darles una explicación, postulando que su incremento tiene una relación directa con el modo de vida actual, de excesiva limpieza y poca exposición antigénica. La “Hipótesis de la Higiene” se basa en conceptos de inmunidad innata y adaptativa, cooperación celular, diferenciación Th1/Th2, citocinas e hipersensibilidad.

A nivel mundial se han desencadenado respuestas en relación a esta hipótesis, fundamentadas en los mismos conceptos, encontrándose estudios a favor y en contra de la misma. En cuanto a los estudios que la apoyan se han considerado factores como el tamaño de las familias, el contacto con animales, la prevención de las infecciones virales, las inmunizaciones, el consumo de probióticos, prebióticos y antibióticos, y otros estudios realizados en la Universidad de Maryland, el estudio ISAAC y estudios en relación a la Unificación de las Alemanias; mientras que los estudios que la contradicen consisten en investigaciones relacionadas con diferentes helmintiasis y los realizados en la isla de Wight.

Luego de recopilar y analizar estas investigaciones se encontraron variables que no son tomadas en cuenta en la hipótesis, tales como factores prenatales, genéticos y cronicidad en parasitosis, por lo que la contundencia de su argumento se ve cuestionada. Se requiere de más estudios relacionados con la hipótesis que incluyan más variables, para poder en un futuro lograr desarrollar mejoras en los tratamientos de los pacientes con enfermedades de etiología inmunitaria.

Palabras clave: hipótesis de la higiene, higiene, inmunidad, balance Th1-Th2, enfermedades autoinmune.

¹Escuela de Medicina “José María Vargas”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

4ta Ave con 3ra Transv, Res Tipy, Ap 701, Los Palos Grandes, Caracas, Venezuela. CP:1060. E-mail: michigarlin93@gmail.com

Recibido: 04/08/14.
Aceptado: 31/10/14.
Publicado: 01/12/14.

Es una creencia común y hasta cierto punto lógica, que muchas culturas consideren que la higiene equivale a salud. Si bien es cierto que gran cantidad de patógenos se encuentran en la naturaleza y que el aseo además de ser saludable tiene un componente social, las diversas investigaciones que han logrado componer la llamada “Hipótesis de la Higiene” arrojan resultados interesantes con respecto a la limpieza excesiva [1].

David Strachan propuso la “Hipótesis de la Higiene” en 1989. Sugirió que la exposición limitada a diferentes antígenos ambientales inhibe el desarrollo adecuado del sistema inmune del individuo, haciéndolo más propenso a padecer enfermedades inmunitarias [1], y que la incidencia creciente de enfermedades alérgicas, tales como el asma, en realidad se relacionaba con la exposición disminuida a gérmenes durante las primeras etapas de la vida, debido a factores como los tamaños en declive de las familias, una exposición más limitada a los animales y estándares generales más altos de limpieza [1].

Strachan concluyó que la exposición repetida a los microbios a una edad temprana, que se ve influenciada por factores como tener hermanos, ser dueño de una mascota, vivir en una granja o asistir a guarderías, en efecto ayudaban al sistema inmune a adaptarse apropiadamente, de modo que no reaccionara en forma desmedida frente al estímulo ambiental, como sucede con los alérgenos potenciales [1]. Ésta sería una posible explicación al hecho de que las enfermedades por hipersensibilidad y autoinmunes tengan una incidencia mucho mayor en países desarrollados que en los subdesarrollados. En efecto, al haber una higiene mayor en los primeros, se produce un mayor número de casos, ya que en ausencia de esta exposición repetida, las sustancias no dañinas como el polen estimularían excesivamente nuestro sistema inmune en desarrollo, y aún poco expuesto, trayendo como resultado la

aparición de enfermedades alérgicas.

Esta hipótesis incluye únicamente a las enfermedades producidas por reacciones de hipersensibilidad y enfermedades autoinmunes, y por lo tanto queda abierta la incógnita sobre la validez de sus postulados [1].

Luego de la aparición de estos estudios, en el mundo se desencadenó una respuesta hacia esta hipótesis, tanto a favor como en contra. Es aquí en donde nos encontramos con estudios como el de la Isla de Wight (1989) [2] o ISAAC (desde 1991 hasta la actualidad), que serán discutidos más adelante [3].

La importancia de analizar esta hipótesis radica en que ella juega un papel importante en la explicación de enfermedades que en las últimas décadas han tenido una mayor incidencia, inmunopatologías dentro de las cuales se incluyen las alergias, enfermedades autoinmunes y hasta el cáncer, como se verá más adelante [1].

El presente trabajo tiene por objetivo recopilar y evaluar las evidencias tanto a favor como en contra de la “Hipótesis de la Higiene”, determinando así sus beneficios y fallas, con la finalidad de recomendar nuevas líneas de investigación que permitan en el futuro determinar su veracidad. Para ello, será necesario explicar conceptos básicos de inmunología que incluyen inmunidad innata y adaptativa, cooperación celular, diferenciación Th1/Th2, citocinas e hipersensibilidad.

Bases de la hipótesis

Conceptos

La atopia consiste en una predisposición hereditaria al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediata contra antígenos ambientales ordinarios. Los individuos atópicos tienen concentraciones de IgE y eosinófilos circulantes aumentados. La hipersensibilidad tipo 1 o alergia es una respuesta inmunitaria inadecuada mediada por la IgE, frente a un

antígeno inocuo, que en las mayorías de las personas no causa ninguna respuesta. Una respuesta alérgica es el conjunto de reacciones que desencadena el sistema inmune en contra de un antígeno reconocido como nocivo para el organismo.

Luego del reconocimiento del antígeno o alérgeno, el linfocito T comienza a diferenciarse y a proliferar hacia un fenotipo Th2, para posteriormente producir IL-4, una citocina que promueve la activación del linfocito B y el cambio de isotipo a IgE [5, 6]. La IgE se une a receptores de alta afinidad en la membrana de basófilos y mastocitos, a este punto se considera al individuo sensibilizado contra el antígeno. Ante exposiciones repetidas al mismo alérgeno, éste va a hacer un enlace cruzado con la IgE unida a sus respectivos receptores en la superficie de mastocitos y basófilos y los va a activar, promoviendo su degranulación. Este proceso de liberación de los gránulos, que contienen mediadores farmacológicos (e.g. histamina, heparina, leucotrienos), se traduce en una serie de efectos como aumento de la permeabilidad vascular, estimulación de la contracción del músculo liso bronquial, producción de moco por las células caliciformes, e incluso dolor, dando origen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad alérgica [4,5].

Paradigma Th1 - Th2

Los linfocitos son las células del sistema inmune que median respuestas adaptativas contra infecciones y tumores, así como procesos inadecuados de dicho sistema, entre los cuales se incluyen las reacciones de hipersensibilidad. Cuando un linfocito T es activado por una célula presentadora de antígeno (CPA), este va a diferenciarse y proliferar con predominio de la población Th1, con la consecuente producción de interferón gamma (IFN- γ) y activación de macrófagos, o de la población Th2, con predominio de una respuesta de tipo humoral (i.e. producción de anticuerpos) [6].

El balance de la respuesta de linfocitos Th1 o Th2 es la base inmunitaria de la “Hipótesis de la Higiene”, en la cual se considera que la exposición a infecciones en la infancia disminuye el riesgo de enfermedades alérgicas por un balance en la diferenciación de linfocitos T CD4+ hacia Th1 o Th2. La explicación para esto radica en que al estimular los linfocitos Th1 (encargados de la respuesta celular en contra de patógenos) se activa un mecanismo de inhibición de los linfocitos Th2 (encargados de estimular células del sistema inmune, como eosinófilos y mastocitos, los cuales están directamente relacionadas con la respuesta alérgica) y de esta manera se limita el desarrollo de enfermedades alérgicas [6].

Es bien conocido que al desarrollar una respuesta de linfocitos Th1, se producen citocinas, como el IFN- γ que inhiben la diferenciación de linfocitos TCD4+ hacia la subpoblación Th2 [8]; mientras menos estimulación exista hacia la respuesta Th1, por la disminución de la exposición a gérmenes (e.g. antibióticos, aplicación de vacunas a niños o acciones de alto nivel de limpieza) no se encontrará inhibida la vía de diferenciación hacia linfocitos Th2 y por ende la persona poseerá mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas [6].

Se cree que el estilo de vida occidental con excesivo urbanismo, uso abundante de antibióticos y vacunación, así como otros factores como una dieta pobre en antioxidantes y rica en ácidos grasos omega-6, son factores que estimulan la desviación hacia la respuesta Th2 [6,7]. Una consecuencia importante en el predominio de una respuesta Th2 es la probabilidad del individuo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mencionadas anteriormente [6].

La “Hipótesis de la Higiene” afirma que al limitar la exposición a ciertos antígenos desde tempranas edades se reduce el desarrollo del sistema inmune y lo predispone a desarrollar

procesos alérgicos. Sin embargo, recientemente se están manejando nuevos conceptos como la “Hipótesis de la Microflora”, la cual expone que más que alterar la correcta maduración del sistema inmune, se inhibe la colonización adecuada de la microbiota en el individuo, generando procesos como el síndrome del intestino inflamado, con alta incidencia en niños [9].

La exposición a mascotas y hermanos durante las primeras etapas de la vida juega un papel importante en el equilibrio de la vía de diferenciación que van a mostrar los linfocitos ante un antígeno específico. Diversos estudios referentes al tema convergen en la premisa de que esta exposición logra equilibrar los mecanismos de regulación como la tolerancia y la disminución de las respuestas Th2, cuyo desbalance más adelante podría explicar enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple [9].

Otro punto importante para considerar es la relación entre la actividad linfocítica y el desarrollo del cáncer. Se han realizado estudios que respaldan que infecciones persistentes e inflamación, con la consecuente respuesta Th1, puede favorecer la carcinogénesis. Incluso se ha dicho que varios agentes infecciosos con sus respectivas moléculas pueden modular positiva o negativamente un desarrollo neoplásico; sin embargo, aún no se entiende muy bien cómo ocurre este proceso [10].

Evidencias a favor

A lo largo de los años se ha detectado un aumento exponencial de las enfermedades alérgicas y autoinmunitarias en jóvenes y adultos, sobre todo en países desarrollados. Esto ha llevado a que se realicen diversos estudios que confirman lo que se ha observado en las últimas décadas. Uno de estos estudios fue llevado a cabo en la Universidad de Maryland, el cual comprobó que en los últimos años, con el aumento de nacimientos por cesárea y

la disminución de la exposición de los niños a bacterias y virus se ha producido un aumento significativo en el número de individuos que padecen de asma alérgica [11].

Unificación de las Alemanias

Un argumento para respaldar la hipótesis de la higiene, es el caso de la “unificación de las Alemanias”. A pesar de que las personas que habitaban en la Alemania del Este y del Oeste poseían similitud en sus genes, tenían estilos de vida sumamente distintos: en la Alemania del Este había una mayor cantidad de niños viviendo en granjas y las familias eran más numerosas, a diferencia de la Alemania del Oeste, que había sido urbanizada. Es por esto que cuando se unificaron ambas Alemanias y la Alemania del Este se occidentalizó, se observó un aumento de los casos de asma en dicha población, datos que hablan a favor de la hipótesis [12].

Tamaño de las familias

Un argumento para respaldar la hipótesis de la higiene, es el caso de la “unificación de las Alemanias”. A pesar de que las personas que habitaban en la Alemania del Este y del Oeste poseían similitud en sus genes, tenían estilos de vida sumamente distintos: en la Alemania del Este había una mayor cantidad de niños viviendo en granjas y las familias eran más numerosas, a diferencia de la Alemania del Oeste, que había sido urbanizada. Es por esto que cuando se unificaron ambas Alemanias y la Alemania del Este se occidentalizó, se observó un aumento de los casos de asma en dicha población, datos que hablan a favor de la hipótesis [12].

Contacto con animales

Se ha comprobado que las personas que poseen contacto con animales durante la infancia, desarrollan menos alergias que aquellas que viven en ambientes urbanos o rurales sin contacto con animales; esto se observó en un estudio donde las personas que

habían estado expuestas a animales en edades tempranas tenían mayores concentraciones de endotoxina en el organismo [12]. La endotoxina se encuentra en la capa externa de las bacterias Gram negativas, las cuales están presentes en el sistema digestivo de animales y humanos, siendo estos grandes inmunomoduladores que influyen sobre la diferenciación de los linfocitos TCD4+ hacia la subpoblación Th1. Este fenómeno está favorecido por la acción de la IL-12 producida por macrófagos; los macrófagos del tejido lesionado tienen diversos receptores como los Receptores Semejantes a Toll (TLR, por sus siglas en inglés), los cuales inician señales que estimulan la actividad fagocítica y la producción de agentes pro-inflamatorios, como las citocinas IL-6, IL-1 y FNT- α . Esto demuestra que los animales se comportan como factores que determinan la posibilidad de desarrollar alergias a lo largo de la vida [9,12,16].

Prevención de las infecciones virales

Las infecciones víricas son la principal causa de reagudización de asma en los niños. Sin embargo, éstas tendrían un efecto beneficioso al disminuir el riesgo de enfermedades alérgicas, ya que inducen la diferenciación de linfocitos TCD4+ hacia la subpoblación Th1 [12].

Hay muchas enfermedades víricas como el sarampión y la hepatitis A, inductoras de IFN- γ , generando un desequilibrio en el sistema inmune y favoreciendo la producción de linfocitos Th1. Sin embargo, otras como la infección por el virus de Epstein Barr, estimulan el desarrollo de asma alérgica. En conjunto, podríamos concluir que aunque algunos virus estimulan el desarrollo de asma, la mayoría de las infecciones víricas pueden ejercer funciones “protectoras” contra el asma [12,17].

Inmunizaciones

Se han llevado a cabo numerosos estudios en distintas partes del mundo acerca del efecto de las inmunizaciones en niños y el desarrollo

o la prevención de alergias. En la mayoría de ellos se evidencia que promueven la activación temprana del sistema inmune, evitando respuestas exacerbadas ante alérgenos [12].

Consumo de probióticos, prebióticos y antibióticos

Los probióticos son preparados que contienen bacterias, que ayudan a reforzar el sistema inmune ya que estas pueden sobrevivir a la digestión y llegar al colon para restituir la flora intestinal. Los probióticos se diferencian de los prebióticos porque los últimos son sustancias que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas en el colon. Estos sirven como complemento energético para aquellas bacterias de la microbiota habitual del colon. Por otra parte, los antibióticos son medicamentos que atacan a las bacterias patógenas que entran a nuestro organismo [18].

Los cambios en la composición de las bacterias en la microbiota habitual del intestino de los recién nacidos pueden favorecer el desarrollo de enfermedades alérgicas. En la microbiota habitual prevalece la estimulación microbiana y es donde hay mayor colonización. Los niños con alta tasa de colonización intestinal por bacterias tienen menor incidencia de enfermedades alérgicas que los menos colonizados [12].

Los niños que utilizan antibióticos con frecuencia ven disminuida su microbiota habitual y están más propensos a presentar enfermedades, reaccionar contra alérgenos no patógenos y desarrollar enfermedades alérgicas como el asma [12].

Por este motivo algunos estudios han intentado demostrar si la adición de suplementos de yogures con probióticos (i.e. *Lactobacillus bifidus*) en la embarazada o en la leche de vaca podría disminuir las enfermedades alérgicas en los recién nacidos. Sólo se ha conseguido demostrar que estos alimentos probióticos reducen el riesgo de padecer dermatitis atópica. Sin embargo, no se han encontrado diferencias

respecto al desarrollo de asma en los lactantes que reciben probióticos [12].

La administración de suplementos con prebióticos aumenta los niveles de IL-12, que estimula a los linfocitos Th1 para producir IFN- γ [12].

Estudio ISAAC

El Estudio internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC por sus siglas en inglés: “International Study of Asthma and Allergies in Childhood”) es un estudio epidemiológico multicéntrico que se lleva a cabo desde 1991 para la investigación de la prevalencia de enfermedades como el asma, rinitis y eccema en niños de países desarrollados alrededor del mundo. Su objetivo es desarrollar un monitoreo de enfermedades, creando la base de un conocimiento suficiente para poder realizar futuras intervenciones que puedan reducir la cantidad de enfermedades alérgicas (y no alérgicas) en niños [3].

Las conclusiones del estudio ISAAC han sido muy extensas, por lo que mostramos un resumen de ellas que toma en cuenta los

factores de protección y de susceptibilidad para el desarrollo de las alergias (Figura 1). Dentro de los factores de riesgo se encuentran la higiene excesiva y dentro de los factores protectores están, por ejemplo, la exposición continua a gatos y perros, vivir en granjas, la presencia de infecciones orofecales y convivir con una familia numerosa. Se puede evidenciar que estos son congruentes con la hipótesis de la higiene; por lo tanto, el estudio de ISAAC es un estudio a favor de la hipótesis [3].

Evidencias en contra

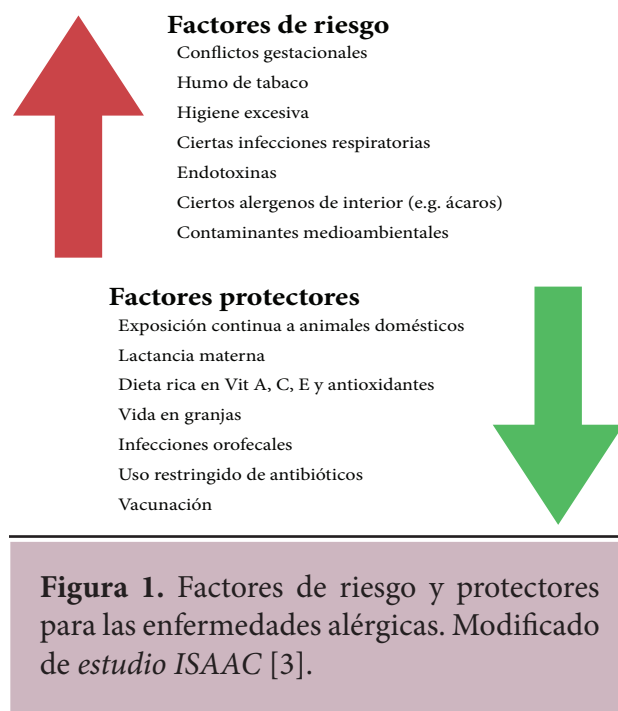
Uno de los hechos que más ha permitido cuestionar la hipótesis de la higiene es la alta prevalencia de asma y alergias en algunos países subdesarrollados, tanto en áreas urbanas como rurales y tanto en grupos poblacionales de bajo y alto estrato social [12].

Por otra parte, con respecto a los parásitos y su relación con la hipótesis de la higiene podemos evidenciar que en casi todas las zonas tropicales vive un gran número de personas y una importante cantidad de ellas viven en condiciones sanitarias bajas y con poco acceso a una alimentación adecuada, lo cual hace que este porcentaje de la población sufra de enfermedades infecciosas, ya sea producidas por virus, bacterias o parásitos. Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado que existe un aumento en la incidencia de las enfermedades alérgicas y que este aumento de atopia en los países subdesarrollados se debe a otros factores (e.g. control de las enfermedades infecciosas en la infancia, factores nutricionales, etc) [12].

Parásitos e hipótesis de higiene

Existen varias evidencias de cómo los helmintos participan en la respuesta alérgica; esto depende del tipo de parasitosis, sea una aguda o crónica en cualquier individuo, o infecciones en individuos atópicos.

Se ha podido concluir que una parasitosis aguda leve esporádica induce la producción



de IgE específica contra alérgenos ambientales, se estimula la respuesta inflamatoria frente a antígenos parasitarios y de esta manera aumenta la reactividad alérgica y hay manifestaciones clínicas frente a alérgenos ambientales. Esto se explica porque cuando los helmintos penetran al organismo y elevan la concentración de IgE, necesaria para la eliminación del parásito, esta es capaz de unirse a sus receptores en los eosinófilos y esta unión IgE-eosinófilo promueve la liberación de la proteína catiónica y de óxido nítrico, lo cual conlleva a una respuesta inflamatoria en las vías respiratorias, desencadenando síntomas muy similares a los del asma alérgica [19].

En Venezuela se hicieron ciertos estudios donde se evaluaron pacientes asmáticos crónicos provenientes de regiones en donde las parasitosis son endémicas; se realizaron pruebas con extracto de *A. lumbricoides* y se comprobó que con dosis muy bajas de este antígeno se disminuye significativamente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) en un promedio de 15% de los pacientes [19,20].

Se demostró así la participación de los antígenos parasitarios en la etiología del asma, además de la capacidad de ellos para producir broncoconstricción (sin poder producir el síndrome de Löeffler con tan baja carga). Por ende, se puede concluir que los parásitos, en

este caso *A. Lumbricoides*, producen síntomas similares a los del asma. En poblaciones donde la parasitosis no es endémica, podemos ver que hay un incremento en la reactividad alérgica. Esta hipótesis se puede explicar gracias a estudios in vitro, donde se evidenció que algunos parásitos son capaces de estimular la proliferación de células B y por ende la producción de IgE específica para otros alérgenos durante la infección [19].

Una parasitosis crónica intensa puede desarrollarse por mecanismos de evasión del parásito en el organismo del individuo, que hagan que su sistema inmunitario no reaccione de manera adecuada, y que con la baja reactividad inmunitaria el individuo tenga baja reactividad alérgica (Figura 2). Se ha encontrado que los helmintos al entrar al organismo estimulan las células T CD4+ y CD25+, macrófagos y mecanismos que incluyen la producción de citoquinas moduladoras como IL-10, Tr1 y Th3, TGF-β, las cuales inhiben la respuesta inflamatoria protectora, lo que favorece la persistencia de la infección. También se ha encontrado altos niveles de IgE no-específica policlonal, con lo que se denota la saturación de mastocitos y la inhibición de la síntesis de IgE. Todo esto en conjunto, lleva a una baja reactividad alérgica [19,21,22].

En individuos atópicos con alta respuesta tipo Th2 que están parasitados hay una respuesta

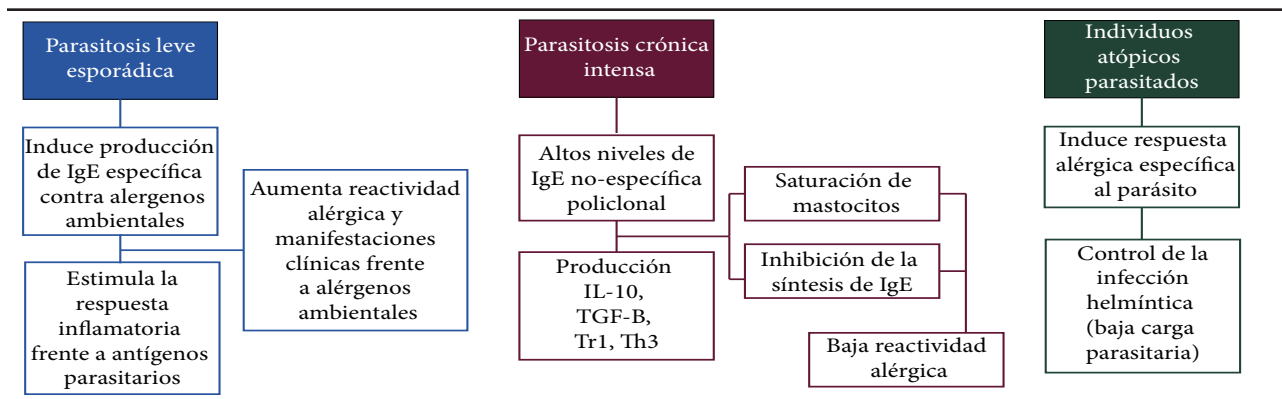


Figura 2. Modulación de los mecanismos inmunitarios de la alergia por los parásitos helmintos.

alérgica específica contra el parásito, por lo que hay un control de la infección helmíntica, manteniéndose una baja carga parasitaria [19].

Finalmente, otro aspecto importante es el estado inmunitario de ciertos individuos, que al encontrarse con distintos antígenos del helminto, forman una reacción cruzada con epítopes celulares de otros antígenos inocuos del ambiente, pudiendo transformar una respuesta protectora del hospedero contra el parásito en una respuesta de hipersensibilidad frente a alérgenos inocuos del medio ambiente (i.e. reacción de hipersensibilidad tipo I) [19].

Con respecto a las infecciones parasitarias, podemos ver que influyen muchos factores sobre el asma alérgica y la hipersensibilidad tipo I: la cronicidad de la infección, los mecanismos evasores de respuesta inmunitaria por parte del parásito, la condición atópica del individuo y su estado inmunitario. Al tener tantos factores que influyen sobre la respuesta alérgica del individuo infectado con parásitos y existiendo unos que apoyan y otros que contradicen la “Hipótesis de la Higiene”, es claro se requieren otros estudios para dilucidar estos aspectos con mayor detalle.

Estudio de la isla Wight

Otro estudio que se llevó a cabo fue el de la Isla de Wight en Reino Unido, en la cual se demostró que los niños primogénitos tienen un mayor riesgo de desarrollar asma y alergias que los hijos menores y que esto es debido a que los primeros tienen mayor cantidad de IgE en la sangre del cordón umbilical [2]. Los investigadores explican este hallazgo debido a que en el primer embarazo existe una mayor expresión del gen para la IgE en comparación con los demás embarazos. Existe un locus en el cromosoma 5 donde se encuentran distintos genes que codifican para la producción de diferentes citocinas de la respuesta alérgica: IL-3, IL-4 e IL-5; también existe un locus en el cromosoma 11 que codifica para la cadena beta del receptor FcεRI. Este estudio se realizó

en 1456 niños y se oponía a la hipótesis de la higiene ya que consideraba a los factores prenatales como las principales causas de la presencia de las alergias y asma y no a factores externos como la higiene o exposición a infecciones [2].

CONCLUSIONES

Luego de haber revisado las evidencias a favor y en contra de la “Hipótesis de la Higiene”, pudimos ver que existen ideas que la apoyan, como el estudio en la Universidad de Maryland [11], la Unificación de las Alemanias [12], el estudio ISAAC [3], estudios que explican cómo los siguientes factores influyen en la aparición de las alergias: el tamaño de las familias [13-15], el contacto con animales [9,12,16], la prevención de las infecciones virales [12,17], las inmunizaciones [12], el consumo de probióticos, prebióticos y antibióticos [12,18]; y otros estudios que la contradicen, como los estudios de helmintiasis [19-22] y el realizado en la isla de Wight [2]. Todas estas investigaciones efectuadas se apoyan en el mismo paradigma Th1/Th2 usado en la “Hipótesis de la Higiene” para su explicación, teniendo como premisa que si se estimula la respuesta Th1 el individuo tendrá menos predisposición a desarrollar hipersensibilidad tipo I. A pesar de que haya una mayor cantidad de estudios que apoyan la hipótesis, los que la contradicen sólo llevan consigo pruebas que determinan que esta hipótesis es muy simple. Dentro de las investigaciones realizadas con parásitos, encontramos que hay muchos factores que influyen sobre el individuo para que este desarrolle o no alergias, como la cronicidad de la infección, los mecanismos evasores de respuesta inmunitaria por parte del parásito, la condición atópica del individuo y su estado inmunitario. Por otra parte, dentro de los estudios realizados en la isla de Wight, se observó que factores prenatales y genéticos influyen en la condición alérgica del individuo. Todos estos elementos no son toma-

dos en cuenta en la “Hipótesis de la Higiene” por lo que su contundencia se ve cuestionada al aparecer otras variables que parecen requerir la consideración para su total determinación. En conclusión, la “Hipótesis de la Higiene” requiere de estudios más avanzados para estar acorde con otras investigaciones sobre los factores externos que influyen sobre el desarrollo del sistema inmunitario, y así poder demostrar su veracidad. Se sugiere la realización de estudios prospectivos en una cohorte grande de niños (e.g. estudio ISAAC) en los cuales se evalúen los parámetros propuestos dentro de la “Hipótesis de la Higiene” para demostrar si esta es efectivamente cierta. Así mismo, es necesario llevar a cabo investigaciones más avanzadas en bacteriología y virología, que aumenten el conocimiento sobre qué infección puede condicionar el desarrollo de enfermedades alérgicas, autoinmunes o neoplásicas en individuos. Por otro lado, resulta importante la realización

de estudios en nutrición, para entender mejor la influencia de los prebióticos, probióticos y antibióticos en el neonato en el desarrollo de enfermedades alérgicas a lo largo de su vida; y finalmente, investigaciones en genética que determinen si alguno de estos factores externos como infecciones, alimentos, animales, mayor número de personas en una familia o inmunizaciones pueden alterar de alguna manera el ADN, así como también estudios sobre la predisposición genética de un individuo para desarrollar alergias, enfermedades autoinmunes o neoplasias. De esta manera, si la hipótesis lleva a nuevas líneas de investigación para aceptarla como cierta, en el futuro se podrá llegar a desarrollar tratamientos y/o estrategias preventivas en pacientes alérgicos, con enfermedades inmunes o neoplasias, y así buscar una solución a estas enfermedades que afectan de forma crónica a un gran número de individuos en las últimas décadas.

Referencias bibliográficas

- Peterson E. The Hygiene Hypothesis: How Valid Is It? [Internet]. New York (USA): NYU Langone Medical Center; 2008 [actualizado el 2 de julio de; citado el 13 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.med.nyu.edu/content?ChunkIID=82150>
- Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(2):307-13.
- ISAAC Steering Committee: International Study of Asthma and Allergy in Childhood [Internet]. New Zealand: University of Auckland; 2012 [actualizado el 15 de mayo de 2013; consultado el 17 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://isaac.auckland.ac.nz/story/index.html>
- Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Inmunología de Kuby*. 6a ed. W.H. Freeman and Company, translator. México: McGraw-Hill; 2007. 574 p.
- Méndez-Inocencio JI, Huerta JG, Bellanti JA, Ovilla R, Escobar A. *Alergia, Enfermedad multisistémica: Fundamentos básicos y clínicos*. 1a ed. México: Médica Panamericana; 2008. 485 p.
- Maggi E. The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology*. 1998; 3(4):233-44.
- De Gennaro M. Las alergias ya son una epidemia del siglo XXI [Internet]. México: Investigación y Desarrollo; 2012 [consultado el 15 de Mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.invdes.com.mx/mundo/2159-las-alergias-ya-son-una-epidemia-del-siglo-xxi>
- Murphy K, Travers P, Mark Walport. *Inmunobiología de Janeway*. 7ma ed. Capítulo 10, Dinámica de la inmunidad adaptativa. Mexico: McGrawHill; 2009. p430.
- Meghan BA, Theodore K, Heather M et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. Abr 2013; 9(1):15
- Otero-Regino W, Gómez-Martín A, Castro D. Carcinogénesis gástrica. *Rev Col Gastroenterol*. 2009; 24(3): 314-29.
- Henochowicz SI. Allergic rhinitis [Internet]. Maryland, (USA): National Center for Biotechnology Information; 2012 [actualizado el 10 de mayo de 2012; citado el 2 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001816/>
- Zubeldia JM, Baeza M, Jáuregui I, Senent CJ et al. El libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA [Internet]. Bilbao (España): Fundación BBVA; 2012 [citado el 15 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.alergiafbbva.es/alergia-respiratoria/16-vivir-con-asma-la-influencia-del-entorno/#>
- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000; 343(8):538-43
- Karmaus W. First-born asthma starts in the womb: study [Internet]. The Canadian Press; 2008 [citado el 10 de mayo 2013]. Disponible en: <http://www.cbc.ca/news/health/story/2008/05/21/firstborn-asthma.html>.
- El-Tawil AM, Nightingale P, Cox MA. Does living in crowded houses offer protection against the development of

inflammatory bowel disease?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(5):632-5.

16. Gehle K. Desencadenantes ambientales del asma [Internet]. Atlanta (USA): Centers for Disease Control and Prevention; 2007 [citado el 15 de Mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/asma/docs/asma.pdf>.

17. Lemanske RF. Viruses and asthma: Inception, exacerbation, and possible prevention. *J Pediatr.* 2003; 142(2):3-7.

18. Cabana MD, McKean M, Wong AR, et

al: Examining the hygiene hypothesis: the Trial of Infant Probiotic Supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007; 21(3):23-28.

19. Di Prisco MC. Efectos moduladores de las parasitosis helmínticas en el desarrollo del asma y las enfermedades alérgicas. *VITAE.* 2006; 26.

20. Lynch NR, Istúriz G, Sánchez Y, Pérez M, Martínez A, et al. : Bronchial challenge of tropical asthmatics with *Ascaris lumbricoides*. *J Investig Allergol*

Clin Immunol. 1992; (2):97-105.

21. Pang W, Wang H, Shi L, et al. Immunomodulatory Effects of *Escherichia coli* ATCC 25922 on Allergic Airway Inflammation in a Mouse Model. *PLoS One.* 2013; 8(3): e59174.

22. 22. Hayes K, Bancroft A, Grensis R. Immune-mediated regulation of chronic intestinal nematode infection. *Immunol Rev.* 2004; (201):75-88.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

Consideraciones generales para el envío de manuscritos

Los manuscritos enviados para corrección a la revista Acta Científica Estudiantil deben cumplir con los siguientes requisitos de formato para ser considerados para publicación.

1. Archivo Microsoft Word®, el archivo debe finalizar con la abreviatura .doc o .docx.
2. Los márgenes deben ser de 2 cm en cada borde.
3. Todo el manuscrito debe estar escrito con fuente Arial, tamaño 12 puntos, el interlineado debe ser de 1.5 puntos y cada párrafo debe tener una separación de 10 puntos.
4. Debe estar escrito en una sola columna.
5. No deben aparecer los nombres ni las filiales de los autores en el documento Microsoft Word, estos datos serán introducidos en el formulario en línea, de esta forma se facilita el proceso de revisión doble ciego.
6. La primera página debe contener el título del trabajo (Arial 16 puntos) y las palabras clave. Se deben seguir las instrucciones para cada tipo de artículo a la hora de escribir el título, en caso de tener que realizar alguna excepción se agradece comunicarse directamente con el comité editorial.
7. La segunda página debe contener el resumen del artículo en idioma español.
8. La tercera página debe contener el resumen del artículo en idioma inglés.
9. Cada sección debe empezar en una página aparte (revisar cada tipo de artículo para conocer las secciones que debe contener).
10. Las referencias deben ser realizadas según las instrucciones del ICMJE, numeradas según el orden de aparición de las citas (cada párrafo debe poseer su cita entre paréntesis con el número al que corresponde la referencia, i.e. (1), (1-3) o (1,4,7), no se debe colocar el número en un formato distinto al del texto).
11. Las tablas y figuras constituyen la última sección del manuscrito. Cada tabla o figura debe estar citada en el texto, numerada según orden de aparición y cada una en página aparte. Todas deben contener título y leyenda en la misma página, las cuales deben poseer el mismo formato que el resto del texto.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

Instrucciones para el envío de cartas al editor

Las cartas al editor son artículos de crítica u opinión dirigidos al comité editorial de ACE. Estos tienen por finalidad emitir un comentario acerca de alguno de los artículos publicados por la revista o contener alguna información de importancia para el comité editorial y el público general.

| Normas para la publicación de cartas al editor | |
|--|---------------------------|
| Extensión total | 750 palabras |
| Figuras y tablas | Máximo 2 figuras y tablas |
| Referencias | 1 - 5 referencias |

Título

No debe exceder las 15 palabras, en caso de tratarse de una crítica u opinión hacia algún artículo antes publicado, debe incluir el título del artículo en cuestión.

Cuerpo de la carta

Debe iniciar en página aparte, todo comentario u opinión debe ser respaldada con su respectiva cita bibliográfica. Los manuscritos enviados para corrección a la revista Acta Científica Estudiantil deben cumplir con los siguientes requisitos de formato para ser considerados para publicación.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

Instrucciones para el envío de trabajos de investigación

Los trabajos de investigación son la contribución científica más importante y con mayor nivel de evidencia. En la tabla 1 se resumen los requisitos necesarios para la publicación de dichos manuscritos.

Los trabajos de investigación deben contener las siguientes secciones (cada una debe empezar en página aparte):

| Normas para la publicación de trabajos de investigación | |
|---|-------------------------------|
| Extensión total | Máximo 2500 palabras |
| Extensión del resumen | 250 palabras |
| Palabras clave | 3 - 6 palabras |
| Figuras y tablas | Máximo de 10 figuras y tablas |
| Referencias | 15 - 30 referencias |

Título

No debe exceder la 15 palabras, en caso de requerirlas el autor corresponsal debe comunicarse con el comité editorial explicando la situación y solicitando una excepción. Se recomienda que contenga el aspecto más relevante de la investigación o el resultado más relevante.

Resumen y abstract

Ninguno de los dos resúmenes (español o inglés) debe exceder las 250 palabras, la traducción al inglés debe ser literal, no se aceptarán trabajos que presenten abstracts traducidos utilizando programas predeterminados de traducción (i.e. Google Translate®). No debe encontrarse subdividido en secciones y todo debe estar redactado en tercera persona.

Introducción

Debe contemplar los siguientes aspectos del protocolo de investigación llevado a cabo: problema, hipótesis, objetivos, justificación y finalidad del estudio. Así mismo debe poseer una revisión bibliográfica, basada en literatura nacional y/o internacional que incluya los antecedentes del estudio. Todo debe ser redactado en tercera persona y cada párrafo debe incluir una cita bibliográfica.

Materiales y métodos

Debe contemplar los siguientes aspectos: tamaño y selección de la muestra, criterios de inclusión y exclusión, métodos de recolección de datos y metodología de análisis de los mismos. En

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

caso de tratarse de un trabajo experimental se deben incluir los compuestos y procedimientos realizados para llevar a cabo el experimento, todos los datos necesarios para reproducir el proceso deben ser incluidos. Es necesario mencionar marcas y versiones de todos los instrumentos utilizados para la recolección de datos, así mismo se debe indicar qué software se utilizó para llevar a cabo el análisis de los mismos (i.e. SPSS PAW Statistics versión 20).

Resultados

Deben mencionarse los resultados más relevantes de la investigación en cuestión, se recomienda dividir esta parte en secciones en caso de ser necesario. No es recomendable redactar todos los resultados específicamente, ya que esto se realizará mediante la utilización de tablas y/o gráficos, los cuáles deben ser citados en esta sección.

Discusión

Esta sección debe contener una comparación de los resultados obtenidos con investigaciones similares realizadas nacional o internacionalmente. Se debe realizar un análisis de las limitaciones del estudio, el alcance del mismo, proporcionar recomendaciones para investigadores que deseen reproducir el estudio en el futuro. Cada párrafo debe contener su propia cita bibliográfica.

Conclusiones

Se deben exponer las conclusiones más relevantes obtenidas en el estudio, las mismas deben expresarse de manera clara y concisa. No es recomendable realizar conclusiones muy extensivas.

Reconocimientos y agradecimientos

Esta sección es opcional, consiste en un espacio utilizado para brindar un reconocimiento a personas o instituciones que participaron en la realización del estudio pero que no califican dentro de los criterios de autoría. Para conocer dichos criterios los invitamos a revisar el documento publicado por el ICMJE.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

Instrucciones para el envío de reportes de caso

Los reportes de caso poseen el menor nivel de evidencia dentro de la literatura médica. No es recomendable la publicación de reportes de caso acerca de patología u observaciones de las cuales existan ya series de casos u otro tipo de estudio de investigación clínica (i.e. casos y controles, cohortes, etc.). ACE se basa en los CARE Guidelines (CAse REporting guidelines) para la revisión de reportes de caso, se recomienda leer dichas guías antes de enviar un reporte de caso. Los reportes de caso deben respetar la confidencialidad del paciente, no se debe colocar en el manuscrito ningún tipo de información que vulnere la privacidad del paciente, de igual forma las fotografías que se coloquen no deben permitir la identificación del sujeto en cuestión.

| Normas para la publicación de reportes de caso | |
|--|-------------------------------|
| Extensión total | 1500 palabras |
| Extensión del resumen | 150 palabras |
| Palabras clave | 2 - 5 palabras |
| Gráficos y tablas | Máximo de 5 gráficos y tablas |
| Referencias | 10 - 20 referencias |

Título

Debe incluir las palabras “Reporte de caso.” seguido del sexo, la edad y el motivo de consulta del paciente, junto con el aspecto más importante del caso (i.e. Reporte de caso. Paciente masculino de 50 años con cefalea y ondas α anormales en electroencefalograma). No debe exceder las 15 palabras (sin incluir “Reporte de caso”).

Resumen y abstract

Ninguno de los dos resúmenes (español o inglés) debe exceder las 250 palabras, la traducción al inglés debe ser literal). No debe encontrarse subdividido en secciones y todo debe estar redactado en tercera persona. Debe incluir los siguientes aspectos: nuevo aporte del caso, principales síntomas, hallazgos clínicos, pruebas diagnósticas, intervención terapéutica, resultado y seguimiento del paciente, así como también las principales lecciones aprendidas del mismo.

Introducción

Debe resumir brevemente los antecedentes del caso, citando la literatura médica nacional o internacional pertinente. Cada párrafo debe contener su respectiva cita bibliográfica.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

Presentación del caso

Esta sección debe contener los principales datos clínicos del caso (sólo incluir los datos de importancia para los lectores, no debe ser igual a una historia clínica, sólo pertinentes positivos y negativos): información del paciente, motivo de consulta, síntomas, hallazgos clínicos, calendario (fechas y tiempos de importancia), evaluación diagnóstica (los estudios relevantes para el diagnóstico de la patología y para descartar otros diagnósticos diferenciales), intervención terapéutica aplicada, resultados de la misma, seguimiento del paciente (especificar tiempo de seguimiento y pruebas utilizadas para realizarlo).

Discusión de hallazgos

Se deben describir los puntos fuertes y las limitaciones durante el manejo del caso, debe incluir un análisis de los métodos utilizados para el diagnóstico o seguimiento del paciente, respaldado con la literatura pertinente nacional o internacional, cada párrafo debe poseer su respectiva cita bibliográfica. Las conclusiones que se tomen a partir del manejo del caso deben ser expresadas en esta sección, incluidas las evaluaciones de causalidad. Por último se deben mencionar las principales lecciones aprendidas del caso.

Consentimiento informado

Todo reporte de caso debe ir acompañado del consentimiento informado firmado por el paciente o en su defecto por un familiar o un representante legal. El documento que debe ser llenado por el paciente está disponible en nuestra página web.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

Instrucciones para el envío de revisiones sistemáticas y meta-análisis

Las revisiones bibliográficas son artículos de discusión acerca de algún tema en específico. Los mismos deben estar restringidos a una sola pregunta de investigación.

El comité editorial de ACE se basa en los PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para la evaluación de las revisiones bibliográficas, las revisiones sistemáticas y los meta-análisis.

| Normas para la publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis | |
|---|----------------------------|
| Extensión total | 4500 palabras |
| Extensión del resumen | 200 palabras |
| Palabras clave | 3 - 6 palabras |
| Figuras y tablas | Máximo 10 figuras y tablas |
| Referencias | 30 - 40 referencias |

Título

No debe exceder las 15 palabras de extensión, resaltando el aspecto más relevante de la revisión, debe incluir el tipo de estudio realizado (i.e. meta-análisis, revisión sistemática).

Introducción

Las mismas deben ser enviadas en formato .jpg o .jpeg.

Resolución

La pregunta de investigación debe estar claramente establecida, se debe de igual forma mencionar la hipótesis y la justificación y objetivos de la revisión realizada.

Materiales y métodos

Se deben especificar los métodos de búsqueda: buscadores, índices, bases de datos, filtros utilizados, idiomas incluidos en la revisión, criterios de inclusión y exclusión, período de tiempo que se utilizó para la búsqueda y demás parámetros de importancia que permitan hacer reproducible la revisión..

Se debe además realizar un diagrama de flujo, donde se especifique los artículos encontrados, los revisados, los rechazados y los artículos finales sujetos a revisión.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

En caso de realizar un meta-análisis se deben especificar los métodos estadísticos utilizados. Para mayor información acerca de los criterios necesarios para realizar una revisión bibliográfica de calidad, recomendamos revisar los PRISMA guidelines antes mencionados.

Cuerpo de la revisión

Se recomienda dividir esta parte del manuscrito en diversas secciones, dependiendo del tema que se esté discutiendo. Cada párrafo debe estar debidamente citado.

Conclusiones

Se debe especificar la respuesta encontrada a la pregunta de investigación que se especificó al inicio, en caso de que no haya suficiente información en la literatura revisada para llegar a una conclusión, esto debe ser claramente especificado. Se deben incluir en esta sección las recomendaciones sugeridas a otros autores que deseen revisar o investigar con mayor profundidad en el tema.

Acta Científica Estudiantil

NORMAS DE AUTOR

Instrucciones para el envío de fotografías médicas

Las fotografías médicas son un nuevo aporte incluido a las publicaciones de ACE. Las mismas deben reflejar casos, investigaciones o hallazgos impactantes que puedan ser de relevancia para el público en cuestión.

Título

El mismo no debe exceder las 15 palabras y debe estar acompañado al final de las palabras "Fotografía médica".

Formato

Las mismas deben ser enviadas en formato .jpg o .jpeg.

Resolución

La misma debe ser de 100 pixels/cm (250 pixels/pulgada), no se aceptarán fotografías con menor resolución, ya que no podremos adaptarlas al formato de nuestra revista y página web.

Tamaño

Deben tener un tamaño mínimo de 30 cm en cada dimensión, en caso de que la misma posea proporciones desiguales, el tamaño de cada una de las dimensiones no debe exceder los 100 cm.

Texto

Las fotografías médicas deben estar acompañadas de un texto explicativo que no debe exceder las 150 palabras. El mismo, en caso de tratarse de un caso clínico, debe incluir el motivo de consulta y el diagnóstico del paciente, además de otros datos relevantes. En caso de tratarse de una fotografía por microscopía, debe incluir el aumento utilizado, el microscopio, tejido o célula en cuestión y otros datos de relevancia para el lector (métodos de inmunofluorescencia utilizados, etc).

| Normas para la publicación de fotografías médicas | |
|---|------------------------------------|
| Formato | .jpg .jpeg |
| Resolución | 100 píxels/cm (250 píxels/pulgada) |
| Tamaño mínimo | 30 cm (12 pulgadas) |
| Tamaño máximo | 100 cm (40 pulgadas) |
| Referencias | 1 - 5 referencias |
| Texto | Máximo 150 palabras |

ACE 2014; 9(2)

ACTA CIENTÍFICA ESTUDIANTIL

www.actacientificaestudiantil.com.ve

ISSN 1856 - 8157