



---

# **Prevalencia del Síndrome Metabólico en pacientes psiquiátricos.**

---



Autora: Yarixa Figueroa Betancort.

Tutoras/es: Dra. Estefanía Díaz Mesa y Dra. María del Rosario Cejas Méndez.

Departamento: Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría.

Servicio: Psiquiatría.

Hospital: Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

## ÍNDICE:

-Resumen.....	1
-Palabras claves.....	1
-Abstract.....	2
-Keywords.....	2
-Introducción.....	3
-Hipótesis de trabajo y objetivos.....	5
-Material y método.....	5
-Resultados.....	6
-Discusión.....	9
-Conclusión.....	11
-Agradecimientos.....	12
-Bibliografía.....	13

## RESUMEN:

Introducción: Distintos autores han señalado que el Síndrome Metabólico (SM) tiene una prevalencia más alta en sujetos con Esquizofrenia, y por lo que éstos tendrían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica.

Objetivo: valorar la prevalencia del Síndrome Metabólico en los pacientes diagnosticados de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo ingresados de urgencias en el Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

Material y método: Se realizó un estudio epidemiológico/observacional, de pacientes pertenecientes al estudio (Código: RCM-PAL-2016-01) que incluye pacientes ingresados desde enero del 2015 hasta diciembre del 2016 en la planta de psiquiatría con el diagnóstico CIE-10 de Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo y que estaban en tratamiento con un solo antipsicótico.

Resultados: El máximo porcentaje para un sólo criterio se produjo en los triglicéridos (TG), pues casi un 34% de los pacientes presentaban cifras por encima de los valores máximos. A medida que son más estrictos los criterios, dos o tres criterios al mismo tiempo, estas cifras disminuyen, siendo la cifra máxima la combinación de colesterol HDL y triglicéridos (12,5%).

Conclusión: Con los datos disponibles y sólo en el primer año, la prevalencia de SM en los pacientes ingresados en monoterapia es baja. Se requieren más estudios con mayor número de variables para ratificar estos resultados.

## PALABRAS CLAVES:

Síndrome metabólico, esquizofrenia, antipsicóticos, enfermedades psiquiátricas.

## ABSTRACT:

Introduction: Several authors have indicated that the Metabolic Syndrome (SM) has a higher prevalence in subjects with Schizophrenia, so therefore they have a higher risk of suffering from cardiovascular and metabolic diseases.

Objective: to assess the prevalence of the Metabolic Syndrome in patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder diagnose admitted to the Psychiatry Service of the University Hospital Complex of the Canary Islands (CHUC, in Spanish).

Material and methods: an observational/epidemiological study of patients belonging to the study (code RCM-PAL-2016-01) was carried. It includes patients admitted from January 2015 to December 2016 at the psychiatry facility with the diagnosis ICD-10 of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder and in treatment with a single antipsychotic.

Results: The highest percentage for a single criterion was seen in the triglyceride (TG) levels, since almost 34% of the patients showed levels above the maximum values. As the criteria become more restricted or 2/3 criteria are taken simultaneously into account, the numbers decrease, the maximum figure being the combination of triglycerides and HDL cholesterol (12, 5%).

Conclusion: with the available data and only in the first year, the prevalence of the MS in the admitted patients with monotherapy is low. More studies with a greater number of variables is required in order to verify these findings.

## KEYWORDS:

Metabolic Syndrome, schizophrenia, antipsychotic, psychiatric diseases.

## INTRODUCCIÓN:

En 1988 Reaven observó que varios factores de riesgo solían darse juntos como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la hiperglucemia, llamando a este conjunto el síndrome X. En 1998 Alberti y Zimmet proponen el nombre de Síndrome Metabólico (SM) para este conjunto de síntomas como entidad diagnóstica con parámetros definidos.

El SM se define como un conjunto de parámetros que ponen al paciente en riesgo de desarrollar enfermedad cardiaca coronaria y enfermedad cerebrovascular, además de diabetes tipo 2. (Albertini y Zimmet, 1988).

La prevalencia del SM es de un 15-40%, mayor en la población hispana. Depende de la edad, género y etnia, y se relaciona con un aumento de 1,5% de mortalidad. La incidencia del SM va en aumento debido a que está relacionado con el aumento de la obesidad. Hay que destacar que el 30% de los pacientes obesos son metabólicamente sanos, con sensibilidad a la insulina similar a las de personas sin obesidad, por lo que aquellos pacientes que tienen obesidad abdominal y resistencia a la insulina son más propensos a desarrollar el síndrome (Enguin, 2017).

Tal y como se muestra en la tabla I, hay varios criterios que definen el síndrome metabólico, la guía ATP III 2001 (publicada en 2002), el IDF 2005 y la AHA/NHLBI 2005 (Lizarzaburu-Robles, 2013), pero en la práctica clínica el que más se utiliza es la guía ATP III 2001 (NCEP, 2002), donde el paciente debe tener 3 o más parámetros de los siguientes:

- Perímetro abdominal: > o igual 102 cm en varones, 88 cm en mujeres.
- Triglicéridos (TG): > 150 mg/dl.
- HDL: < 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/dl en mujeres.
- Tensión arterial (TA): > o igual a 130/85 mmHg.

- Glucemia: > 110 mg/dl.

Aunque también interfieren otros factores: edad, etnia, sedentarismo, estrés, tabaco, trombogénesis, microalbuminuria, ácido úrico, acantosis negricans, síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo primario, exceso de glucocorticoides (endo o exógeno), inhibidores de proteasa para pacientes con VIH. (Pineda, 2008).

<b>Tabla I</b> <i>Criterios diagnósticos de síndrome metabólico</i>			
<i>Factores de riesgo</i>	<i>ATP III 2001</i> <i>(3 o más de cualquiera de los criterios)</i>	<i>IDF 2005</i> <i>(1.º criterio más al menos 2 de los criterios)</i>	<i>AHA/NHLBI 2005</i> <i>(3 o más de cualquiera de los criterios)</i>
1. Circunferencia cintura (cm)	= 102 en hombres o	= 94 en hombres o	= 102 en hombres o
2. Glucosa en ayunas (mg/dL)	= 88 en mujeres	= 80 en mujeres	= 88 en mujeres
3. Presión arterial (mmHg)	= 110	= 100 o diabetes tipo 2	= 100
4. Colesterol de HDL (mg/dL)	= 130 PAS o =85 PAD < 40 en hombres o < 50 en mujeres	=130 PAS o = 85 PAD * < 40 en hombres o < 50 en mujeres *	=130 PAS o =85 PAD * < 40 en hombres o < 50 en mujeres *
5. Triglicéridos (mg/dL)	= 150	= 150 *	= 150 *

ATP III: The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program.

IDF: International Diabetes Federation.

AHA/NHLBI: American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute.

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica

\* o tratamiento específico para la anomalía.

& o tratamiento farmacológico para la condición.

Copiado de Pineda, 2008.

Los pacientes esquizofrénicos o con trastorno esquizoafectivo tienen una tasa estandarizada de mortalidad que duplica la esperada para el resto de la población (Enguin, 2017). Gran parte de la morbimortalidad en estos pacientes se debe a enfermedades cardiovasculares relacionadas con el SM, pues éste síndrome tiene una alta prevalencia entre estos pacientes, y puede aumentar entre 2 y 4 veces el riesgo coronario (Saddichha et al., 2008). Hay estudios que indican que la mayor prevalencia de SM en esta población podría estar relacionado con el tratamiento antipsicótico (Saddichha et al., 2008).

## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS:

Nuestro objetivo es estudiar, con los datos del estudio (RCM-PAL-2016-01) la prevalencia del Síndrome Metabólico (SM) en los pacientes psiquiátricos diagnosticados de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo, en tratamiento con monoterapia, ingresados por urgencias en el Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), entre enero 2015 y diciembre 2016.

## MATERIAL Y METODO:

Se realizó un estudio epidemiológico/observacional de los datos obtenidos del estudio referido. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de aquellos pacientes ingresados por urgencias en el Servicio de Psiquiatría del CHUC desde enero del 2015 hasta diciembre del 2016 diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según criterios CIE-10. Los variables sociodemográficas que se analizaron fueron: edad, sexo, estado civil, estudios realizados, núcleo convivencia, situación laboral y nº hijos.

VARIABLES CLÍNICAS: consumo de tóxicos, antecedentes suicidio, antecedentes orgánicos, antecedentes familiares psiquiátricos, diagnóstico psiquiátrico principal, tratamiento psiquiátrico, tratamiento del primer episodio, vía administración.

PARÁMETROS ANALÍTICOS: GOT, GPT, GGT, colesterol total, colesterol LDL, prolactina (PRL), glucemia, colesterol HDL, triglicéridos (TG).

Este estudio se realizó como parte de un estudio ya aceptado por el Comité de Ética de la Investigación del CHUC cuyo título es: Estudio de cohortes multicéntrico de pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en tratamiento con

paliperidona respecto a risperidona, olanzapina y aripiprazol: eficacia y tolerabilidad. (Código: RCM-PAL-2016-01).

## RESULTADOS:

Se recogieron 175 pacientes de los cuales excluimos del estudio aquellos pacientes que tomaban tratamiento antipsicótico combinado, además de los pacientes diabéticos para evitar que influenciaran en los resultados, obteniendo una muestra final de 82 pacientes.

En la tabla 1 presentamos las características sociodemográficas de la muestra estudiada.

<b>Variable</b>	<b>Media / <math>\pm</math> SD / min-máx.</b>
Edad. (Media $\pm$ SD/ min-máx.)	45,1 $\pm$ 14,2 / 19-80
Sexo (varón/mujer en %)	52/30
Estado civil. (Soltero/pareja/casado-separado/viudo en %)	69,1/12,3/17,3/1,2
Estudios. (Primaria/ secundaria/ universitarios en %)	46,5/ 32,6/ 20,9
Convivencia (Solo/ familia de origen/ familia de origen y propia/ familia propia/ institucionalizado/ otros en %)	20,7/ 58,5/ 1,2/ 11/ 6,1/ 2,4
Situación laboral (Inactivo/ activo/ incapacitado/ jubilado en %)	48,8/ 2,5/ 46,3/ 2,5)
Nº Hijos (ninguno/ 1/ 2/ 3/ 4 en %)	70,4/ 11,1/ 9,9/ 7,4/ 1,2)

TABLA 1. Características sociodemográficas de la muestra estudiada.

Como se desprende de la tabla 1, la muestra está compuesta por un alto porcentaje de solteros (69,1%), sólo con estudios primarios (46,5%), no independizado (58,5%), inactivo o incapacitado (95,1%), sin hijos (70,4%).



En la tabla 2 mostramos la descripción de variables clínicas.

<b>Variable</b>	<b>%</b>
Antecedentes de consumo de tóxicos. (Si/No en %)	30,1/ 69,9
Antecedentes de suicidio. (Si/No en %)	26,5/73,5
Antecedentes orgánicos. (No/HTA/Cardiopatía/Otros en %)	75,8/9,1/4,5/10,5
Antecedentes familiares psiquiátricos (Si/No en %)	27,7/ 72,3
Diagnóstico principal (esquizofrenia/ T.esquizoafectivo)	62,5/ 37,5
Otros tratamientos psiquiátricos (Si/ No en %)	16,9/ 82,9
Tratamiento del primer ingreso (Olanzapina/ Risperidona/ Paliperidona/ Aripiprazol/ Típicos en %)	14,6/ 30,5/ 26,8/ 11/ 17,1
Vía de administración (Oral/ IM/ Oral-IM en %)	68,3/ 24,4/ 7,3

TABLA 2. Descripción de variables clínicas.

Los pacientes fueron tratados mayoritariamente con antipsicóticos atípicos, habiendo sido utilizados los antipsicóticos típicos en sólo el 17,1% de los casos.

La mayoría de los pacientes, casi un 76%, no presentaban antecedentes de patología orgánica. En la siguiente tabla se describe los antecedentes orgánicos que se analizaron y los resultados que se obtuvieron:

<b>Antecedentes orgánicos</b>	<b>%</b>
NO	75,8
HTA	9,1
HTA+ Cardiopatía	1,5
HTA + Oncológicos	1,5
Cardiopatía	4,5
Cardiopatía + Oncológicos	1,5
Nefropatía	1,5
Hepatopatía	1,5
Oncológicos	3,0
Total	100,0

\*HTA: Hipertensión Arterial

En la tabla 3 explicamos las medias y desviaciones típicas, así como el rango de los parámetros analíticos generales del estudio.

<b>Variables</b>	<b>Media <math>\pm</math> SD / min-máx</b>
GOT (mg/dL).	19,5 $\pm$ 18,5 / 9-160 (Valor normal < 35)
GPT (mg/dl).	19,5 $\pm$ 12,4 / 6-71 (Valor normal < 35)
GGT (mg/dl).	29,4 $\pm$ 36,8 / 9-271 ( Valor normal 5-50)
Colesterol total (mg/dl).	168,6 $\pm$ 39,4 / 91-299 (Valor normal < 250)
Colesterol LDL (mg/dl).	97,8 $\pm$ 29,12 / 32-172 (Valor normal < 160))
Prolactina (ng/dl)	78,92 $\pm$ 97,76 / 2,02-447 ( valor normal < 20)

GOT: (glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato piruvato transaminasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.

TABLA 3. Descripción de los parámetros analíticos

En general, las desviaciones típicas son grandes, lo que demuestra una dispersión importante de los datos, hecho que también está indicado por los valores máximos que se alcanzan en cada uno de los parámetros analíticos estudiados.

En la tabla 4 exponemos la descripción de variables analíticas relacionadas con el síndrome metabólico.

<b>Variables</b>	<b>Media <math>\pm</math> SD/ min-máx</b>
Glucemia (mg/dL).	95,8 $\pm$ 23,7, 71-207 (Valor normal < 110)
Colesterol HDL (mg/dL)	43,3 $\pm$ 10,5, 27-75 (Valor normal > 35 ) (H > 40, M > 50)
Triglicéridos (mg/dL)	137,8 $\pm$ 77,62, 33-405 (Valor normal < 150)

TABLA 4. Descripción de variables analíticas relacionadas con el síndrome metabólico.

Como se observa en la tabla anterior, en los tres parámetros específicos de SM se encontraron valores por encima del máximo del rango.

En la tabla 5 presentamos el porcentaje de pacientes que cumplían con un criterio analítico de SM, dos criterios y los tres criterios simultáneamente.

Glucemia	18,4 %
Colesterol HDL	22,5 %
Triglicéridos (TG)	33,7 %
Glucemia + Colesterol HDL	2,7 %
Glucemia + Triglicéridos	7,0 %
Colesterol HDL + Triglicéridos	12,5 %
Glucemia + Colesterol HDL + Triglicéridos	2,7 %

TABLA 5. Porcentaje de pacientes que cumplían con un criterio analítico de SM, dos criterios y los tres criterios simultáneamente.

Como se muestra en la tabla anterior, el mayor porcentaje para un sólo criterio se produjo en la variable triglicéridos (TG), donde casi un 34% de los pacientes presentaban cifras por encima de los valores máximos, seguido del colesterol HDL y de la glucemia. Además, está claro, que a medida que somos más estrictos con los criterios, dos o tres criterios al mismo tiempo estas cifras disminuyen, siendo la cifra mayor la combinación colesterol HDL y triglicéridos (12,5%) y la menor para la combinación de los tres criterios (2,7%), que en este caso coincide con la combinación del criterio glucemia y colesterol juntos (2,7%).

## DISCUSIÓN:

Aunque no podemos hablar propiamente de SM en nuestro estudio dado la falta de algunos parámetros esenciales (perímetro abdominal, IMC, tensión arterial), para la discusión de nuestros resultados, nos basaremos en la existencia de una combinación de dos o más parámetros bioquímicos (glucemia, colesterol HDL y triglicéridos) recogidos en nuestra base de datos para considerar la posible presencia de SM. La cifra más alta de posible SM

corresponde a la combinación de datos anormales de colesterol HDL y triglicéridos, que da una cifra de 12,5%, y de un 2,7% para la cifra más baja, que se corresponde con la combinación de dos (glucemia + colesterol HDL) o tres (glucemia + colesterol HDL + triglicéridos) de los parámetros bioquímicos.

En un estudio reciente publicado por Santini et al. (2016), cuya muestra fue de 389 pacientes, y los parámetros utilizados para el diagnóstico del SM fueron los de la guía ATP III (perímetro abdominal, triglicéridos, HDL, tensión arterial, glucemia) de los cuales tenía que cumplir tres de los cinco criterios, los autores informan de una prevalencia de un 27,5% de SM en un grupo de pacientes ingresados y tratados con antipsicóticos.

Sugai et al. (2016) informaron de una prevalencia del SM de un 13% en pacientes ingresados aumentando a más del doble, un 34,2% el SM, en pacientes ambulatorios, lo cual en nuestra opinión podría apoyar la idea de que estos pacientes no hacen una dieta adecuada o ejercicio físico. Este resultado también se vio en el estudio de Sugawara et al. (2011), el cual obtuvo una prevalencia del SM de un 15,8% en pacientes ingresados y de un 48,1% en pacientes ambulatorios, por tanto, en los pacientes ambulatorios tenemos que realizar un seguimiento cuidadoso para minimizar riesgos.

En el 2013 Margari et al. compararon diferentes parámetros del SM (edad, circunferencia de la cintura, colesterol HDL, insulina sérica, relación TG/HDL) entre pacientes psiquiátricos y pacientes de medicina interna, donde se concluyó que el paciente psiquiátrico tiene más riesgo cardiovascular, ya que se encontró una asociación positiva entre el tratamiento farmacológico antidepresivo con los TG, y también entre los fármacos antipsicóticos con el Índice de Framingham.

Nayerifard et al. (2017) comparó el SM entre 60 pacientes psiquiátricos esquizofrénicos (28%) y 60 pacientes con trastornos

bipolar tipo I (36%), obteniéndose como conclusión que el SM no es significativamente más frecuente en pacientes con trastorno bipolar tipo I. Esto se basa en relación con la edad, el consumo de antipsicóticos o antidepresivos de segunda generación, y de la duración del trastorno, pues los pacientes esquizofrénicos suelen tener más tratamiento antipsicótico pudiendo esta ser una explicación para estos resultados.

La principal limitación de nuestro estudio es el bajo número de pacientes que hemos estudiado en comparación con otros estudios, por ejemplo, Enez Darcing et al. (2015) que estudiaron 102 pacientes o Saatcioglu et al. (2016) que estudiaron 116 pacientes. La explicación de este bajo número de pacientes es que este estudio está aún en marcha y solo hemos podido estudiar un año de los datos. Otra limitación importante, que ha servido para corregir este déficit, es la existencia de sólo tres parámetros del SM, esto ha supuesto una gran limitación puesto que en la planta de psiquiatría del CHUC no se recogía el perímetro abdominal, peso, talla, ni tensión arterial que es fundamental para realizar un buen estudio y poder compararlos con otros.

## CONCLUSIÓN:

Aunque estos resultados son preliminares, sólo del primer año de recogida de datos de este proyecto (Código: RCM-PAL-2016-01), podemos concluir que la prevalencia del Síndrome Metabólico en los pacientes ingresados por urgencias en el Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, presenta cifras bajas de alteraciones metabólicas. Probablemente esto sea indicativo de un bajo cumplimiento terapéutico ambulatorio. Como recomendaciones que se están implementando en el segundo año de recogida de datos de este proyecto, se ha incluido en el protocolo de este proyecto el IMC, la TA y la recogida específica de información sobre el cumplimiento terapéutico.

## AGRADECIMIENTOS:

A las tutoras del trabajo Estefanía Díaz Mesa y María del Rosario Cejas Méndez por aceptarme para realizar el Trabajo de Fin de Grado con ellas y ayudarme en ello.

Al profesor y doctor Armando Morera por su acompañamiento, su energía y su apoyo durante esta fase de la carrera, además, por ser mi guía y mi estímulo durante el Trabajo de Fin de Grado.

## BIBLIOGRAFÍA:

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.

Anjum S, Bathla M, Panchal S, Singh GP, Singh M. Metabolic syndrome in drug naïve schizophrenic patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12:135-40.

Enez Darcin A, Yalcin Cavus S, Dilbaz N, Kaya H, Dogan E. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr Res.* 2015;166:201-6.

Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In *Obesity and Lipotoxicity*, 2017;1-17.

Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica *An. Fac. Med.* 2013;74:315-20.

Margari F, Lozupone M, Pisani R, Pastore A, Todarello O, Zagaria G, ET AL. Metabolic syndrome: differences between psychiatric and internal medicine patients. *Int J Psychiatry Med.* 2013;45:203-26.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.

Nayerifard R, Bureng MA, Zahiroddin A, Namjoo M, Rajezi S. Comparison of metabolic syndrome prevalence in patients with schizophrenia and bipolar I disorder. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S411-S416.

Pineda, CA. MD Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med.* 2008;39:96-106.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.

Saatcioglu O, Kalkan M, Fistikci N, Erek S, Kilic KC. Relationship Between Metabolic Syndrome and Clinical Features, and Its Personal-Social Performance in Patients with Schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2016;87:265-80.

Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res.* 2008;101:266-72.

Santini I, Stratta P, D'Onofrio S, De Lauretis I, Santarelli V, Pacitti F, Rossi A. The metabolic syndrome in an Italian psychiatric sample: a retrospective chart review of inpatients treated with antipsychotics. *Riv Psichiatr.* 2016;51:37-42.

Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, et al., Difference in prevalence of metabolic syndrome between



Japanese outpatients and inpatients with schizophrenia: A nationwide survey. *Schizophr Res.* 2016;171:68-73.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, et al. Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry.* 2011;10:21.

### ¿Qué he aprendido realizando el TFG?

Al realizar este TFG con mis tutores he aprendido varias cosas de mucha utilidad:

- Realizar búsqueda bibliográfica en Pubmed u otras revistas.
- Utilizar el programa estadístico IBM SPSS.
- Establecer la discusión final y limitaciones de nuestro trabajo comparándolas con otros estudios publicados del mismo tema.
- Redactar la bibliografía en modo Vancouver.