

## Trabajo Fin de Grado

# INTERVENCIÓN DESDE TERAPIA OCUPACIONAL EN EL DETERIORO COGNITIVO EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Autor

Ana Carmen Cantero Latorre

Director

Juan Francisco León Puy

Escuela Ciencias de la Salud

Año 2011-2012

## **RESUMEN**

La Esclerosis Múltiple (EM) es la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, con diversas manifestaciones físicas, psicológicas y sociales. Uno de los síntomas más frecuentes en EM son las alteraciones cognitivas. El deterioro cognitivo de las personas con EM repercute en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) y tiene un impacto negativo en su calidad de vida.

El Terapeuta Ocupacional (TO) como profesional encargado de mejorar y mantener el desempeño ocupacional interviene en estos aspectos cognitivos. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de las áreas cognitivas más afectadas, comprobar la intervención del TO en este aspecto de la enfermedad, indicar como afectan estos fallos cognitivos a la funcionalidad de la persona y observar cómo influye en la rehabilitación la coexistencia del déficit físico con el mental.

Por otra parte, se pretende revisar qué baterías de evaluación neuropsicológicas son más utilizadas y comprobar si existe algún estudio en el que relacione baterías propias de nuestra disciplina, como el Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA), con valoración cognitiva en EM.

La metodología para realizar este trabajo será a través de la consulta de bases de datos y bibliografía correspondiente sobre los estudios que existen de la valoración y estimulación cognitiva en EM.

## INTRODUCCIÓN

En 1868, Charcot describió por primera vez de forma detallada los aspectos clínicos y evolutivos de la Esclerosis Múltiple (EM), también llamada esclerosis en placas<sup>1</sup>. Charcot<sup>2</sup> destacaba que la EM era una entidad clínico-patológica distinta al presentar lesiones diseminadas en el tiempo y el espacio, y al manifestarse clínicamente con períodos de agudización y remisión, con predominio de afectación de la mielina, principalmente en la región periventricular, el nervio óptico y la médula espinal. Describió la patología de la EM en términos de desmielinización y conservación relativa de los axones<sup>3</sup>.

Charcot<sup>4</sup> menciona la doble visión como un síntoma frecuente y persistente, nombra también un marcado debilitamiento de la memoria, de los conceptos formados poco a poco e indica que las facultades intelectuales y emocionales están embotadas de forma que pasan rápidamente de la risa al llanto. Describe la triada de nistagmo, disartria y ataxia resultante de la participación del tronco cerebral y las conexiones cerebelosas, así como características de debilidad, espasticidad y pérdida de la función.

En la actualidad, la EM se define como una enfermedad que se caracteriza por la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, denominadas placas, en las que lo más llamativo es la pérdida de la mielina (desmielinización) y cierto grado variable de destrucción axonal. Estas lesiones suelen ser múltiples y estar distribuidas por todo el Sistema Nervioso Central (SNC). La EM<sup>5</sup> es una enfermedad inflamatoria progresiva del SNC, en la cual la destrucción axonal se produce en las primeras etapas y es responsable de discapacidad irreversible.

### Epidemiología

Afecta predominantemente a adultos jóvenes, con aproximadamente 500.000 pacientes en Europa y más de 2 millones de personas en todo el mundo<sup>5</sup>.

Es el trastorno inflamatorio más común del SNC y la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. La edad de inicio es entorno a los 25 - 35 años y predomina en las mujeres<sup>6</sup>. Las mujeres son

más susceptibles que los hombres, en una proporción 4:1, influyendo el comportamiento de la enfermedad sobre la gestación, con reducción de los brotes sobre todo en tercer trimestre de embarazo<sup>7</sup>. Diversas zonas geográficas han constatado un aumento de la incidencia de la enfermedad pero puede que este fenómeno responda a una mejor detección de casos<sup>6</sup>.

En los últimos años hay una mayor prevalencia debido principalmente a la mayor supervivencia<sup>8</sup>.

España es una región de prevalencia alta de la enfermedad<sup>9</sup>. Actualmente parece que no existe un gradiente de prevalencia norte-sur. Los estudios de incidencia apuntan a valores estables a lo largo del tiempo similares a los de islas Mediterráneas e Italia. Los últimos estudios epidemiológicos realizados en Santiago de Compostela en 2007 muestran prevalencia 79 casos e incidencia de 5.3 casos por 100000.

### Etiología y fisiopatología

La etiología de la EM es desconocida. En la actualidad se sabe que existe una base de susceptibilidad genética sobre la que actúan factores ambientales sin saber bien qué tipo de interacción existe<sup>6</sup>.

Por una parte, hay poca evidencia para apoyar una causa puramente medioambiental desencadenante de la enfermedad como podría ser la existencia de un agente infeccioso, por lo que se establece la hipótesis de enfermedad autoinmune. Por otra parte, el riesgo de desarrollar EM es mayor si un familiar de primer grado sufre la enfermedad, por lo que, aunque las tasas varían en función del sexo y la edad, los datos epidemiológicos sugieren la existencia de una predisposición genética<sup>10</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Se describen tres tipos de EM<sup>5</sup>, EM Remitente- Recidivante (EMRR), EM Progresiva Secundaria (EMPS) y EM Progresiva Primaria (EMPP).

-La mayoría de los pacientes, un 80 %, desarrollan EM RR, sufriendo episodios de síntomas neurológicos o recaídas seguidos de remisiones con recuperación completa o déficits residuales.

Fraser et al<sup>11</sup> afirman que las exacerbaciones ocurren aproximadamente en un promedio de 17 meses. La discapacidad puede ser por recuperaciones incompletas seguidas de recaídas, sin que las recaídas sean severas o intensivas durante todo el tiempo.

-EMPS<sup>5</sup>, comienza como remitente-recidivante y la discapacidad progresa discretamente sin recaídas. Aproximadamente el 90 % de los pacientes sin tratar con EM RR harán la transición a progresiva después de 20-25 años. Actualmente no se puede prever cuales evolucionaran a EMPS según el inicio de la enfermedad<sup>11</sup>.

-EMPP<sup>5</sup> representa alrededor del 10 % de los casos y se caracteriza por una progresión de la enfermedad continua desde el inicio sin recaída o remisión. Este tipo es más frecuente en personas diagnosticadas después de los 40 años y existe idéntica ratio de hombres que de mujeres<sup>11</sup>.

La enfermedad se desarrolla en muchas ocasiones por brotes<sup>1</sup>, que son la ocurrencia de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. La remisión es una mejoría hasta la desaparición de los síntomas y signos que han estado presentes. Debe permanecer un mes como mínimo para considerarse como tal.

Las manifestaciones clínicas<sup>1</sup> son variables según la localización de las lesiones desmielinizantes, pero, en general, suele aparecer debilidad, parestesias, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, paraparesia, alteraciones emocionales y deterioro intelectual.

Los factores físicos repercuten en la calidad de vida de los pacientes con EM como la discapacidad funcional (alteraciones motoras o sensitivas), fatiga, dolor y problemas sexuales o urinarios<sup>12</sup>.

Como factores psicológicos cabe destacar la depresión, ansiedad, pérdida de las funciones cognitivas y actitud frente a la enfermedad. Los trastornos cognitivos afectan al 40-60 % de los pacientes con EM. No es un deterioro global, sino que incide en la velocidad de procesamiento de la información y en la memoria episódica y de trabajo. Las alteraciones cognitivas repercuten en las AVD implicando mayor dependencia para el

cuidado personal, colaboración para el desarrollo de las tareas de hogar, reducción de la participación en las actividades sociales e incremento del desempleo.

## **DETERIORO COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Tal y como se ha descrito anteriormente, el deterioro cognitivo es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con EM, pero sus mecanismos subyacentes son poco conocidos. Heesen et al.<sup>13</sup> describen que los pacientes con deterioro cognitivo tienen una discapacidad significativamente mayor. Asimismo, los pacientes con deterioro cognitivo muestran mayores niveles de fatiga y de depresión, realizando ciertas asociaciones de la fatiga con la atención y de la depresión con las pruebas de memoria.

Los estudios de Holtzer y Foley<sup>14</sup> proporcionan la primera evidencia en la hipótesis de que los informes subjetivos de fatiga y el proceso de control ejecutivo están relacionados en la EM, sugiriendo que en la fatiga central existe daño en el circuito frontal de los ganglios basales, por lo que existiría una prueba biológica que asociaría estos dos síntomas.

Las muestras de deterioro cognitivo en EM se centran en la memoria, atención, velocidad de procesamiento de información, funciones ejecutivas, y la percepción visoespacial (Chiaravalloti y DeLuca, 2008). La disfunción cognitiva tiene importantes implicaciones clínicas y podría ser más relevante para los pacientes que las restricciones de movilidad. Generalmente aparece un deterioro cognitivo más grave en la EMPP que en la EMRR<sup>15</sup>. Según Comi y Martinelli<sup>16</sup>, la frecuencia y gravedad del deterioro cognitivo tiende a incrementarse con la duración de la enfermedad.

Entre los predictores clínicos, el incipiente declive cognitivo parece ser el principal factor de riesgo para un mayor deterioro a corto plazo. En la resonancia magnética hay consistencia entre la progresión del empeoramiento cognitivo y el incremento de la lesión y la atrofia cerebral<sup>17</sup>.

Los estudios de Kutzelnigg et al.<sup>18</sup> muestran que la corteza cerebral puede estar muy involucrada en las lesiones de estas personas, especialmente en la fase progresiva de la enfermedad. Las lesiones corticales no están uniformemente distribuidas a través del cerebro, pero hay áreas corticales que están más afectadas que otras.

## Deterioro cognitivo, rehabilitación, calidad de vida y funcionalidad

El deterioro cognitivo tiene un impacto negativo en la calidad de vida, en el empleo, en el estado funcional global y en los resultados de la rehabilitación<sup>19</sup>. Asimismo muestran más psicopatología que los individuos con EM sin deterioro cognitivo<sup>20</sup>. Dadas estas consecuencias, la detección del deterioro cognitivo es muy importante para el manejo y la rehabilitación.

A este respecto mencionar que las intervenciones educativas en relación con el control de síntomas, como por ejemplo grupos de técnicas de ahorro de energía para minimizar el efecto de la fatiga, son complejas de efectuar en pacientes con determinado deterioro cognitivo.

En los estudios de Benito-Leon et al <sup>21</sup>, usando Mini-Mental y Test del Reloj, obtuvieron resultados negativos en relación con 6 dimensiones de la calidad de vida en FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis). Sin embargo, las investigaciones de Baumstarck-Barrau et al.<sup>22</sup> indican contradicciones en los diversos estudios realizados y una débil asociación entre el deterioro cognitivo y su repercusión en la calidad de vida.

La revisión realizada por Olascoaga<sup>12</sup>, estudiando la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), recomienda valorar las funciones cognitivas y emocionales para interpretar mejor la percepción de la CVRS, con precaución porque la discapacidad cognitiva puede producir una sobreestimación de la CVRS del paciente.

Los factores extraindividuales e intraindividuales<sup>23</sup> pueden influir en el deterioro y en las limitaciones funcionales consecuentes a la discapacidad. El patrón de lesiones desmielinizantes produce infinitas combinaciones de limitaciones funcionales pero otros factores como la edad y el entorno son condiciones que predisponen y pueden afectar a este proceso. Las personas con EM deben adaptarse constantemente a la experiencia de vivir con una enfermedad a largo plazo que impone limitaciones en su funcionamiento.

Kalmar, DeLuca et al.<sup>24</sup> examinaron la relación entre las dificultades cognitivas y la capacidad de realizar efectivamente las actividades de la vida

cotidiana en personas con EM, utilizando como prueba de funcionamiento The Executive Function Performance Test (EFPT) y como medidas neuropsicológicas el Digit Span, Wisconsin Card Sorting Test, Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y otros. Sus resultados indican que los déficits cognitivos contribuyen a la disminución de la capacidad funcional en individuos con EM.

Goverover et al.<sup>25</sup>, estudiaron cómo afectan funciones cognitivas como la velocidad de procesamiento y otras (medidas con SDMT, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) a las actividades instrumentales de la vida diaria (medidas con Timed Instrumental Activities of Daily Living task, TIADL). Sus resultados muestran que la velocidad de procesamiento es una variable crítica que predice la capacidad funcional.

Mansson y Lexell<sup>26</sup> evaluaron el desempeño de las actividades de la vida diaria en personas con EM, utilizando Expanded Disability Status Scale (EDSS)<sup>27</sup>, FIM y Assessment of Motor and Process Skills (AMPS)<sup>28</sup>. Sus resultados sugieren que la reducción en la capacidad de desempeño de las AVD está probablemente relacionada con la discapacidad física.

### Baterías de evaluación neuropsicológicas

La Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N) es una de las más utilizadas<sup>29</sup>. Se administra en unos 20 minutos y existe traducción al castellano y datos normativos para la población española. Se compone de cinco test:

-*Selective Reminding Test* (SRT): evalúa la capacidad de aprendizaje y la retención a largo plazo verbal. Este test distingue entre memoria a corto y a largo plazo, y entre la dificultad de aprendizaje o de recuperación de la información.

-*10/36 Spatial Recall Test* (SPART): evalúa la capacidad de aprendizaje y la retención a largo plazo visuoespacial.

- *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT): evalúa la atención sostenida y la capacidad de concentración, además de la velocidad visuomotora. En este



caso, las respuestas son verbales en lugar de escritas para reducir la posible contribución de alteraciones motoras.

- *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT): es una medida de la velocidad del procesamiento de la información, memoria de trabajo y atención sostenida.

- *Word List Generation* (WLG): evalúa la fluidez verbal fonética.

Duque, Ibañez<sup>30</sup> y otros han desarrollado recientemente una batería neuropsicológica breve (BNB) para la detección del deterioro cognitivo en los pacientes con EM, la cual precisa de menor tiempo para completarla y poder administrarla por cualquier profesional sanitario con una formación adecuada. En su propuesta se examinan las funciones más afectadas y test que requieren una cooperación entre varias funciones neuropsicológicas para llevar a cabo la tarea, implicando regiones distantes del cerebro que tienen que actuar en serie o en paralelo.

La BNB explora múltiples factores cognitivos (velocidad de procesamiento de la información, memoria episódica declarativa, memoria de trabajo, atención sostenida...). Contiene una prueba para la evaluación de la memoria declarativa episódica, SDMT, prueba categorial del estudio NEURONORMA.ES y PASAT.

#### Baterías de evaluación propias de Terapia Ocupacional

La importancia de los déficits cognitivos desde el prisma de la TO radica fundamentalmente en su repercusión en la funcionalidad a la hora de desempeñar las actividades de la vida diaria.

Desde TO se pueden realizar dos enfoques de evaluación<sup>31</sup>. El primero, *de arriba hacia abajo*, evaluando las actividades y roles significativos para el sujeto, para descender y valorar después los patrones, destrezas y capacidades necesarios para la realización de lo anterior y que, si están dañados, pueden estar comprometiendo su ejecución. Tiene muy en cuenta el contexto del sujeto. El segundo enfoque tiene un sentido de *abajo arriba*, centrando el interés en la evaluación de las estructuras y funciones corporales y psicológicas que causan la limitación y sin dar prioridad a los contextos y aspectos subjetivos del individuo.

No existen referencias escritas respecto a la utilización de pruebas estandarizadas propias de TO en personas con EM. Las siguientes baterías<sup>32</sup> están estandarizadas en pacientes con daño cerebral (accidente cerebrovascular y traumatismo craneoencefálico). En ocasiones se utilizan para valorar aspectos concretos del déficit cognitivo de la enfermedad, si bien, no hay pruebas que las validen en esta población.

- The Chessington Occupational Therapy Neurological Assessment Battery (COTNAB). Es una evaluación extensa de la función neurológica que valora percepción visual, capacidad constructiva, capacidad sensitivomotora y capacidad para seguir instrucciones

- The Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA). Valora orientación, percepción, organización visuomotora y operaciones racionales.

- The Rivermead Perceptual Assessment Battery (RPAB). Evalúa la percepción visual y espacial.

- The Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT), desarrollado para la detección de alteraciones de la memoria cotidiana y para llevar a cabo un seguimiento de los cambios. Valora memoria prospectiva, lógica o auditiva, topográfica, de reconocimiento, asociativa y orientación.

### Intervención de TO

La rehabilitación neuropsicológica adaptada a los déficits clínicos del paciente puede mejorar tanto el déficit cognitivo como el estado de ánimo. Según un estudio de Flavia et al.<sup>33</sup>, realizado con pacientes de EM con bajo nivel de discapacidad y enfermedad clínicamente estable en el último año, el entrenamiento para los déficits de atención, procesamiento de la información y funciones ejecutivas mejoraron significativamente después del entrenamiento.

La mayor parte de la literatura que se ocupa del tratamiento de TO en EM se centra en el tratamiento de otros aspectos de la enfermedad. Es relevante la influencia del deterioro cognitivo en la realización de actividades de la vida diaria, afectando en mayor medida a las actividades

instrumentales de la vida diaria, que requieren un mayor proceso de planificación y ejecución.

## **CONCLUSIÓN**

Tal y como dice en la revisión *Terapia Ocupacional para la Esclerosis Múltiple*<sup>34</sup> es preocupante la falta de estudios sobre la eficacia de la Terapia Ocupacional en pacientes con EM, ya que su labor en la rehabilitación multidisciplinaria es muy reconocida.

Es una labor de todos plasmar por escrito aquello que forma parte práctica profesional, demostrando así la validez de nuestro trabajo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Esclerosis Múltiple. Óscar Fernández. Victoria Eugenia Fernández
- (2) Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA... Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2002; 34 (4): 378-383
- (3) Bjartmar C, Yin X, Trapp BD. Axonal pathology in myelin disorders. J Neurocytol 28, 389-395, 1999.
- (4) Compston A. Jean-Martin Charcot on "Sclérose en plaques" (Multiple Sclerosis) I ACNR • VOLUME 5 NUMBER 4 • SEPTEMBER/OCTOBER 2005 28-29
- (5) Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2010 3 (6) 351-367
- (6) Otero S. et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. Rev Neurol 2010; 50 (10): 623-633
- (7) Fernández O et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el tratamiento e investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) Rev Neurol 2011; 52 (4): 227-238
- (8) Koch-Henriksen N, Soelberg Sørensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol 2010; 9: 520-32
- (9) De Sá J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. Rev Neurol 2010; 51 (7): 387-392
- (10) Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. J Neurol 2008 255 (Suppl 6) : 2-6.
- (11) Rumrill Phillip D Multiple sclerosis: medical and psychosocial aspects, etiology, incidence and prevalence. Journal of vocational Rehabilitation 2009 ; 31 :75-82
- (12) Olascoaga J. Calidad de vida y Esclerosis Múltiple. Rev Neurol 2010 ; 51 (5): 279-288
- (13) Heesen C., Schulz KH, Fiehler J. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Brain, Behavior, and Immunity 24 (2010) 1148-1155

- (14) Holtzer R, Foley F. The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 2009 15;281(1-2):46-50
- (15) Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A et al. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: Minimal changes in a 10-year clinical trial. *Journal of the Neurological Sciences* 255 (2007) 57–63
- (16) Alegre, J.: Esclerosis Múltiple: alteraciones cognitivas y actividades de la vida diaria. *TOG (A Coruña)* [revista en Internet]. 2008 [Consultado 6 de Febrero de 2012]; volumen 5 (num1): [25 p.]. Disponible en:<http://www.revistatog.com/num7/pdfs>
- (17) Amato MP, Zipoli V. Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences* 245 (2006) 41 – 46
- (18) Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: A substrate for cognitive deficits. *Journal of the Neurological Sciences* 245 (2006) 123 – 126
- (19) Validity of an Internet version of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire. *Multiple Sclerosis* 2010 16 (12) 1500-1506
- (20) Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 14 (2007):919-927
- (21) Opara J.A. et al. Quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Medicine and Life* vol. 3 nº4 2010: 352-358
- (22) Baumstarck- Barrau et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurology* 2011, 11: 17
- (23) Stuifbergen AK, Blozis SA, Harrison TC. Exercise, functional limitations, and quality of life: a longitudinal study of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 935-943
- (24) Kalmar JH et al. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2008, vol 22 , nº4, 442-449

- (25) Goverover Y et al. The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 636\_644
- (26) Mansson E, Lexell J. Performance of activities of daily living in multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 2004, vol 26 , n 10, 576-585
- (27) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov; 33(11):1444-52.
- (28) Fisher, A. (2003). *Assessment of Motor and Process Skills. Development, Standardization, and Administration Manual*. (5th ed. Vol. 1). Colorado:Three Star Press Inc
- (29) Arnett P, Forn C. Evaluación neuropsicológica en Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol* 2007; 44 (3): 167-172
- (30) Duque P, Ibañez J, Del Barco A. Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol* 2012; 54(5): 263-270
- (31) Moruno P, Talavera MA. Evaluación Ocupacional en Salud Mental. En: *Terapia Ocupacional en Salud Mental*. Barcelona: Elsevier Masson; 2011 p. 89-111
- (32) Grieve J. Introducción a la evaluación. En: *Neuropsicología para Terapeutas Ocupacionales*. Madrid: Panamericana; 2000 p.91-99
- (33) Flavia M, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2010; 288: 101–105
- (34) Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM. *Terapia Ocupacional para la Esclerosis Múltiple*. (Revisión Cochrane traducida) La Biblioteca Cochrane Pus, 2008, Número 2.