

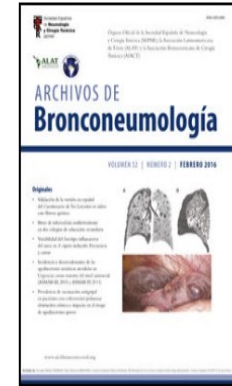


# SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

## 20-1-2023

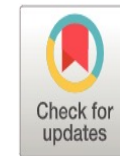
Juan Carlos Borrego - Medicina Interna

1. Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC)
2. Déficit de alfa-1-antitripsina, algunas nociones
3. Hiponatremia, conceptos del documento de consenso




SEPAR habla

## Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC



Juan José Soler-Cataluña<sup>a,b,\*</sup>, Pascual Piñera<sup>c</sup>, Juan Antonio Trigueros<sup>d</sup>, Myriam Calle<sup>e</sup>,  
Ciro Casanova<sup>f</sup>, Borja G. Cosío<sup>b,g</sup>, José Luis López-Campos<sup>b,h</sup>, Jesús Molina<sup>i</sup>, Pere Almagro<sup>j</sup>,  
José-Tomás Gómez<sup>k</sup>, Juan Antonio Riesco<sup>b,l</sup>, Pere Simonet<sup>m</sup>, David Rigau<sup>n</sup>, Joan B. Soriano<sup>b,o</sup>,  
Julio Ancochea<sup>b,o</sup> y Marc Miravittles<sup>b,p</sup>, en representación del grupo de trabajo de GesEPOC 2021<sup>◇</sup>

# EPOC reagudizado por SAE: Sd de Agudización de la EPOC



# Déficit de alfa-1-antitripsina, algunas nociones

---



# Conceptos

- **A1AT:**

- Tipo de glicoproteína llamada **inhibidor de la proteasa ( $\alpha$ 1-Pi)**.
- Se produce principalmente en el hígado (**hepatocitos**) → sangre → pulmón,...
- “*Funciona*” para proteger a los pulmones y al mismo hígado.
- Es un reactante de fase aguda.

# Conceptos

- **Deficiencia de A1AT (DA1AT):**
  - Es el trastorno hereditario más frecuente en la edad adulta.
  - Por su baja prevalencia (1/3000) se considera *enfermedad minoritaria*.
  - Elevado infradiagnóstico (sobre un 90% no se diagnostican).
  - Más que una enfermedad, es un factor de riesgo para ciertas enfermedades.

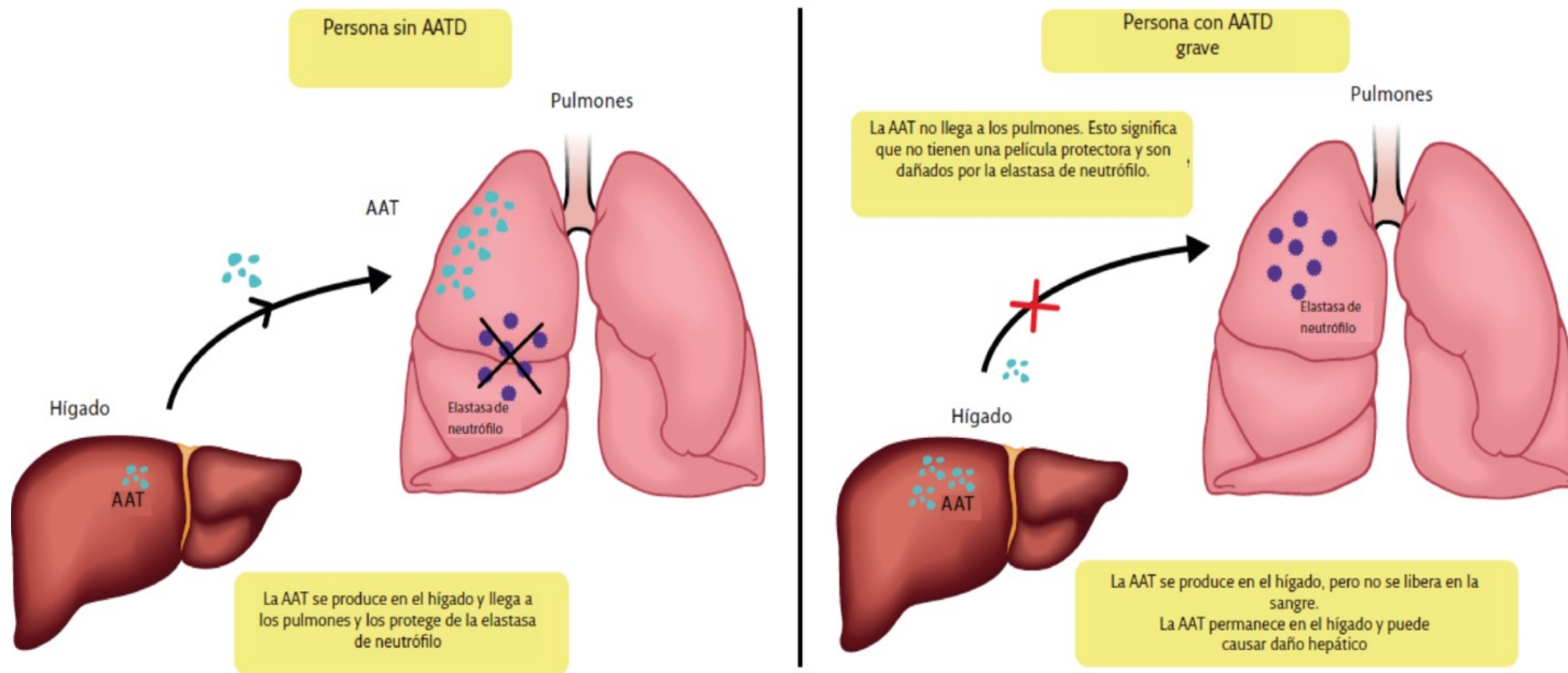
# Introducción

- **Acciones de la A1AT:**

- **Inhibe la elastasa neutrofílica** y otras serín-proteasas
- *Inmunomoduladoras*: modula la apoptosis de neutrófilos, células alveolares y epiteliales
- *Anti-oxidativas*: protege a los tejidos del daño oxidativo
- *Anti-inflamatorias*: protege y repara el tejido conectivo por la inflamación.
- *Anti-microbianas*: propiedades antibacterianas, antivíricas, protozoos
- *Antineoplásicas*: por su capacidad de inhibir la apoptosis



# Introducción



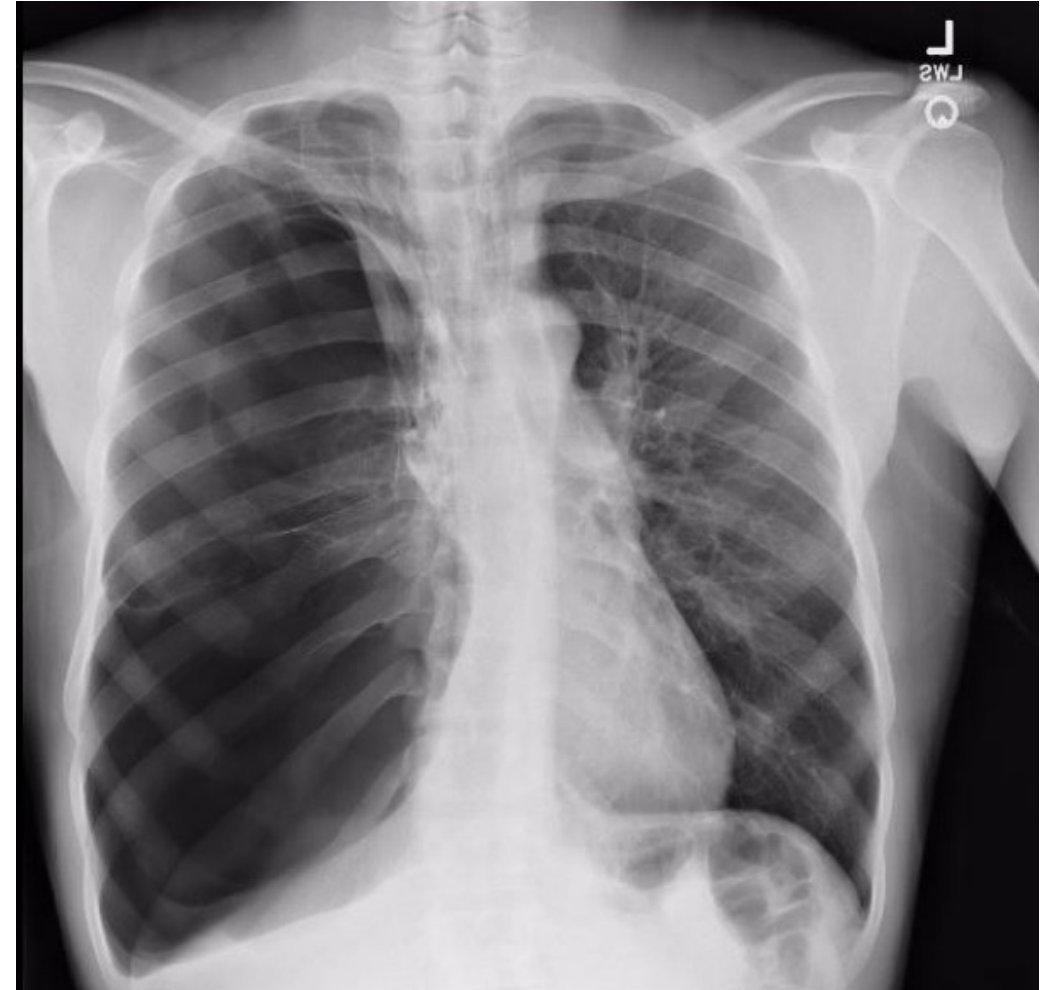
# Población de sospecha de DA1AT

- Familiar consanguíneo de enfermo con DA1AT
- Ausencia del pico de A1AT en proteinograma
- EPOC (enfisema precoz)
- Asma del adulto difícil de tratar o que desarrolla enfisema
- Adultos con bronquiectasias
- Disnea y tos crónica en muchos miembros de una familia
- Hepatopatía de causa no conocida
- Paniculitis eosinofílica
- Poliangeitis granulomatosa

# Datos clínicos

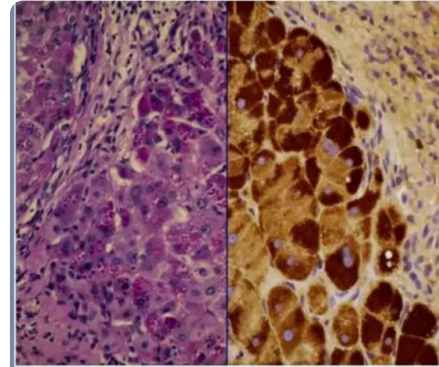
---

- Pulmón: (fumadores)
  - Enfisema panacinar, precoz, de predominio en bases.
  - Neumonías de repetición.
  - Bronquiectasias.
  - Asma.



# Datos clínicos

- Hígado:
  - Cirrosis
  - Hepatitis crónica
  - Hepatocarcinoma
  - *Niños*: Colestasis y hepatitis neonatal
- Otros:
  - Vasculitis ANCA +
  - Paniculitis neutrofílica



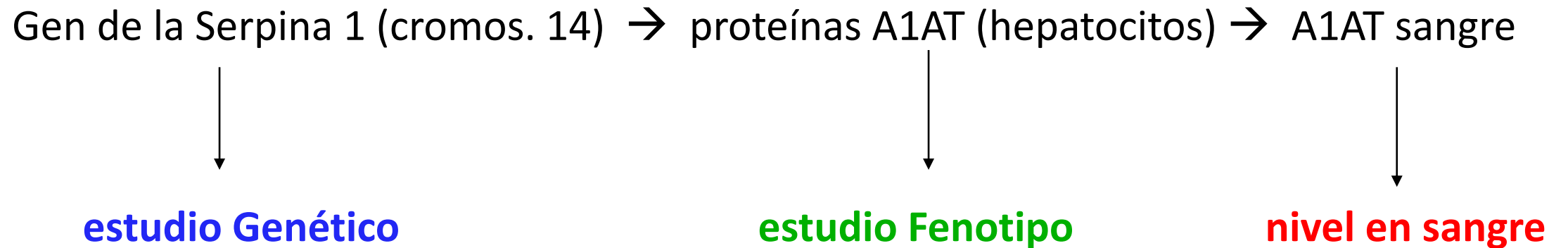
Hígado de paciente con A1ATD PIZZ

(Izquierda) Tinción con ácido peryódico de Schiff. (Derecha) Inmunohistoquímica para A1AT



# Diagnóstico del DA1AT

*A modo de resumen:*



# Diagnóstico de laboratorio

- Cuantificación sérica de A1AT por inmunonefelometría cinética.
  - . Normal: 116-232 mg/dl
  - . Déficit importante < 60 mg/dl → patologías leves-moderadas
  - . Déficit grave < 35 mg/dl. → riesgo de desarrollar patologías graves.
- Si hay DA1AT o dudas → identificación del fenotipo.
- Si el fenotipo no se corresponde con los niveles esperados o se identifican variantes alélicas poco frecuentes → genotipo

## Estudio del fenotipo (tipo de alfa-proteína)

---

\* **Gen SERPINA**, codifica la A1AT, al menos 125 alelos → variantes electroforéticas (fenotipos) frecuentes, raras y nulas → **sistema Pi** (*Protease Inhibidor*).

---

\* Los fenotipos de la A1AT se designan utilizando el prefijo Pi seguido de una letra mayúscula del alfabeto, la cual dependerá de la migración electroforética de cada variante.

---

\* Variante normal y más frecuente en la población: **PiM** (*Protease Inhibitor Medium*), por localizarse en la región central de los geles.

# Estudio del fenotipo

- Las variantes de migración más rápida → letras A-L,  
migración más lenta → letras N-Z.
- *Clasificación:* A) Normal: **PiM** (prevalencia alrededor del 90%).  
B) Deficientes: **PiS** y **PiZ** (en torno a 10% y 2% respectivamente).  
Raros: el resto.  
C) Nulas o QO (casi indetectables en suero, muy raros)
- La combinación de variantes origina los fenotipos MM, MS, SS, MZ, SZ, ZZ



| <i>Fenotipo</i> | <i>Déficit</i> | <i>Riesgo patología</i>       |
|-----------------|----------------|-------------------------------|
| MM              | normal         | no                            |
| MS              | moderado       | leve                          |
| MZ              | moderado       | leve                          |
| SS              | moderado       | leve                          |
| SZ              | grave          | alto                          |
| ZZ              | grave          | Alto-muy alto                 |
| Z-nulo          | grave          | Alto pulmón, ¿hígado?         |
| Nulo-nulo       | muy grave      | NO hepática, muy alto pulmón, |

# Estudio del fenotipo

- Es una prueba ***cuantitativa*** que nos da una idea del posible genotipo del paciente sin realizar un estudio del material genético →
  - \* NO se considera prueba genética.
  - \* NO requiere consentimiento informado por parte del paciente.
- **Alpha kit:** identifica las 14 variantes más frecuentes del gen de la Serpina1, con gota seca o con saliva.

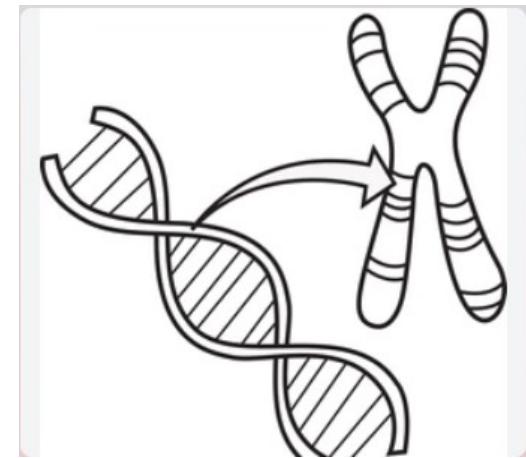


# Estudio del fenotipo

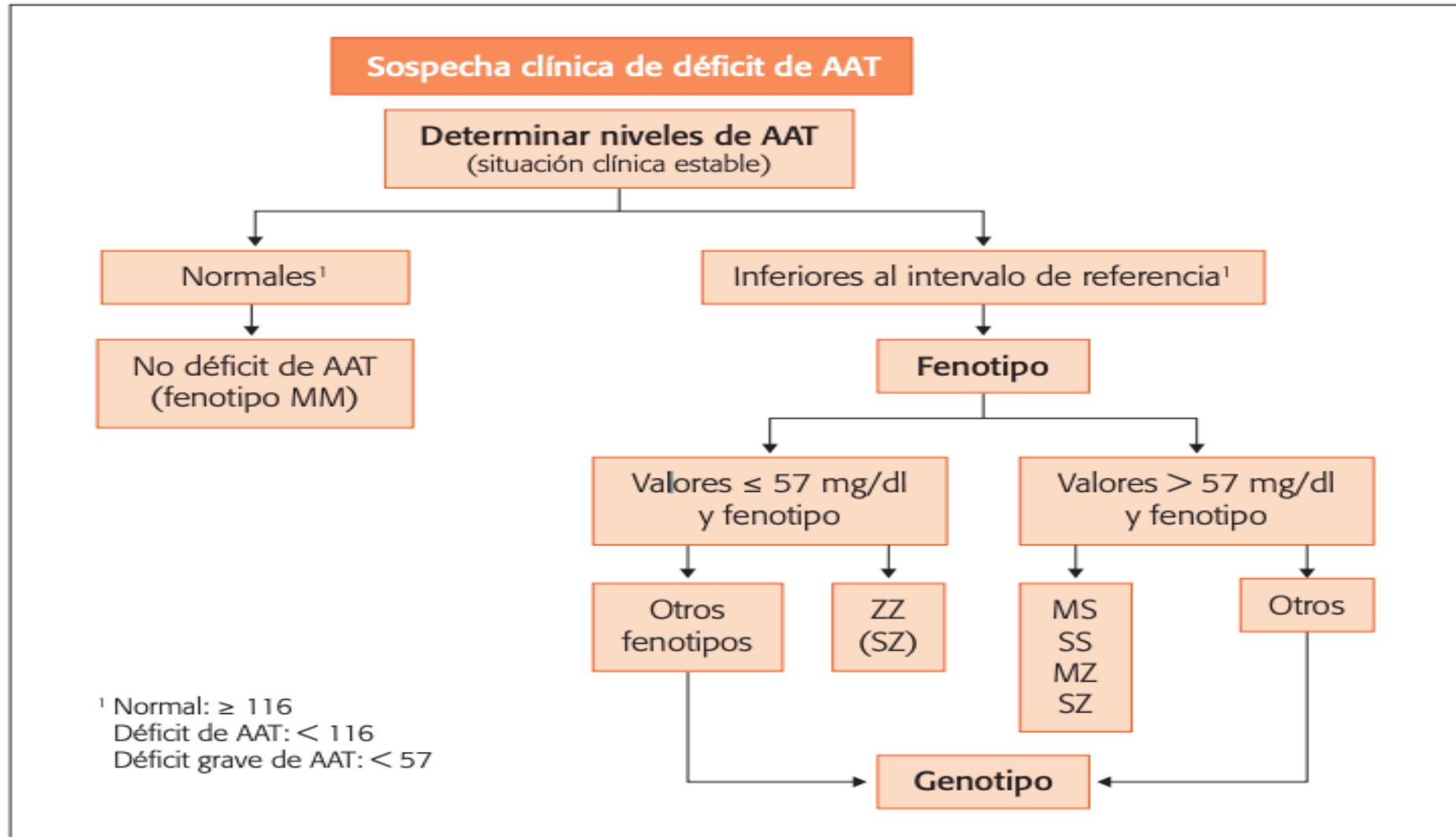
- Candidatos:
  - Personas con DA1AT
  - Familiares consanguíneos de enfermos con DA1AT
  - Padres con fenotipos con 1 ó 2 alelos **Z** antes de tener hijos.

# Diagnóstico genético

- > 120 *mutaciones* en el Gen de la SERPINA1
- *Definitivo*: una vez en la vida.
- *No invasiva*: **A1AT Genotyping Test** (40 variantes más frecuentes) en frotis bucal o gota de sangre (menos frecuente)
- Homocigoto → diagnóstico  
Heterocigoto → secuenciación gen Serpina1



# Diagnóstico del DA1AT



# Tratamiento del DA1AT

## A. Neumopatía:

\* Tto específico y dejar de fumar.

\* A1AT (Prolastina<sup>®</sup>, Prypnone<sup>®</sup>):

- Objetivo: prevenir o retardar la *progresión* de la neumopatía.
- Indicaciones:
  - DA1AT (< 60 mg/dl, ZZ, variantes nulas)
  - > 18 años
  - No fumador o exfumador > 6 meses
  - Enfisema pulmonar (pruebas funcionales y/o TCAR)
  - EPOC con FEV1 < 80% en tto óptimo
  - Sin déficit de IgA (riesgo de r. alérgicas graves)
  - Dispuestos a acudir regularmente al Hospital de día

# Tratamiento del DA1AT

- **A1AT (Prolastina<sup>®</sup>, Prypnone<sup>®</sup>):**
  - Procedimiento previo al tto:
    - Consentimiento informado
    - Pruebas complementarias:
      - *Ig séricas*
      - *Pruebas hepáticas*
      - *Serología VHB y VIH*
      - *Pruebas función pulmonar (espirometría, volúmenes, difusión CO)*
      - *TCAR tórax*
    - Vacunación VHB

# Tratamiento del DA1AT

- **A1AT (Prolastina<sup>®</sup>, Prypnone<sup>®</sup>):**
  - Dosis: 60 mg/kg/semana o 120 mg/kg/2 semanas, perfusión iv lenta.
  - Objetivo: mantener A1AT > 60 mg/dl (valor que se considera protector)
  - Adversos: hipersensibilidad, seudogripal, cutáneas, náuseas, artralgias, ...
  - Coste: sobre 1000 €/kg peso/año → unos 60-70.000 euros/año



# Tratamiento del DA1AT

- En casos avanzados: valorar **trasplante pulmonar** con los mismos criterios que para la EPOC sin DA1AT.
- En estudio: **células madre autólogas** pluripotenciales para corregir el gen **Z**.

# Tratamiento de DA1AT

## B. Hepatopatía:

- Tto específico de la hepatopatía.
- En la avanzada → **trasplante hepático** → producirá A1AT que protegerá al pulmón, pero no revierte las lesiones ya producidas.



*Lección de anatomía del Dr. Willem Van der Meer*.

Michael Jansz Van Mierevelt



## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Documento de consenso sobre el manejo de la hiponatremia del Grupo Acqua de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

**David E. Barajas Galindo<sup>a,\*</sup>, Jorge Gabriel Ruiz-Sánchez<sup>b</sup>,  
Alberto Fernández Martínez<sup>c</sup>, Isabelle Runkle de la Vega<sup>d</sup>,  
Juan Carlos Ferrer García<sup>e</sup>, Guillermo Roperó-Luis<sup>f</sup>, Ana Ortolá Buigues<sup>g</sup>,  
Joaquín Serrano Gotarredona<sup>h</sup> y Emilia Gómez Hoyos<sup>g</sup>**

<sup>a</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga, España

<sup>g</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>h</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 4 de noviembre de 2021; aceptado el 9 de enero de 2022

# Hiponatremia, material y métodos

---

- **Grupo Acqua** de endocrino realizan una búsqueda bibliográfica durante 20 meses (oct. 2019 - ag. 2021) para elaborar una guía de consenso para el manejo de la hipoNa.

# Hiponatremia, conceptos

---

- Na sérico < **135** mmol/L
  - **Agudo**: en menos de 48 horas → grave
  - **Crónico**: en más de 48 horas de evolución.
  
- Trastorno electrolítico más prevalente en medio ambulatorio y hospitalario (hasta el 19% de los ingresados)

# Hiponatremia, conceptos

---

- Afectación NEUROLÓGICA tras la corrección de una **hipoNa grave** (o sobrecorrección) la recuperación completa puede tardar semanas o quedar secuelas permanentes → es **esencial su tto precoz**, con incremento de al menos 4-6 mmol/L, en las primeras 4-6 h.
- La corrección de la **hipoNa crónica** a cifras > 135 mmol/L se asocia a mejoría en la estabilidad de la marcha.
- Pero... la corrección muy rápida, especialmente en la crónica → **sd de desmielinización osmótica (SDO)**.

# Hiponatremia, datos de la patogenia

- El **SIADH** es la etiología más frecuente, tanto en Hospital como en medio ambulatorio.
- El **hipotiroidismo** puede causarla pero es poco frecuente y debe ser grave para ello.

Estado euvolémico

Osmolalidad plasmática efectiva < 275 mOsmol/kg

Osmolalidad urinaria > 100 mOsmol/kg con función renal conservada

Sodio urinario > 30 mmol/L con ingesta adecuada de sodio y agua

Descartar:

Uso de diuréticos, hipocortisolismo, hipotiroidismo, y otras causas fisiológicas (náuseas/vómitos, dolor)



# Hiponatremia, datos de la patogenia

**Tabla 1** Lista de fármacos que pueden causar o contribuir a la hiponatremia

## *Diuréticos*

Acetazolamida, del asa, tiazidas, amiloride

## *Fármacos que interfieren con la secreción/acción de la aldosterona*

Heparina, amilorida, trimetoprim, pentamidina, AINE, ciclosporina, tacrolimus, espironolactona, eplerenona, IECA, ARAII

## *Psicotrópicos*

Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina

Antipsicóticos: fenotiazinas, butirofenonas

Antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbacepina, valproato

## *Quimioterapia*

Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina

Alquilantes: ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida

Cisplatino, carboplatino

## *Analgésicos*

Antiinflamatorios no esteroideos, opioides

## *Otros*

Metotrexato, interferón alfa y gamma, inhibidores de la bomba de protones

# Hiponatremia, datos de la patogenia

---

- Una hipoNa **aguda**, está asociada a mayor riesgo de edema cerebral, y ocurre fundamentalmente en:
  - postoperatorio de operaciones neuroQ
  - intoxicación acuosa aguda (potomanía, yatrogenia...).

# Hiponatremia, diagnóstico

---

1. Confirmar el nivel real del Na
2. Estadificar su gravedad
3. Clasificar la volemia
4. Identificar los f. predisponentes y agravantes

# Hiponatremia, nivel real del Na

---

- *Correcciones:*
  - Si **glucemia entre 140-400**: sumar **1.6** mmol/L al Na medido por cada 100 mg de G por encima de 100.  
Ej.: Na 125 y glucemia 200 → se suman 3.2 → Na corregido 128.2
  - Si **glucemia > 400**: se suman **4** mmol/L por cada 100 de G.  
Ej.: Na 125 y glucemia 500 → se suman 8 → Na corregido 133
- Las correcciones del Na con las **proteínas totales** y **TG** no se recomiendan

# Hiponatremia, estadificar la gravedad

---

- Actualmente se recomienda clasificar hipoNa **grave si es < a 125** (antes Na < 120), fundamentalmente si se acompaña de **clínica neurológica**.

# Hiponatremia, clasificar la volemia

---

- Evaluación de la volemia: clínica y analítica → Baja sensibilidad y especificidad.
- Debe ser **continua**: un mismo paciente puede tener una HipoNa euvolémica y más adelante ser hipovolémica, o al revés.

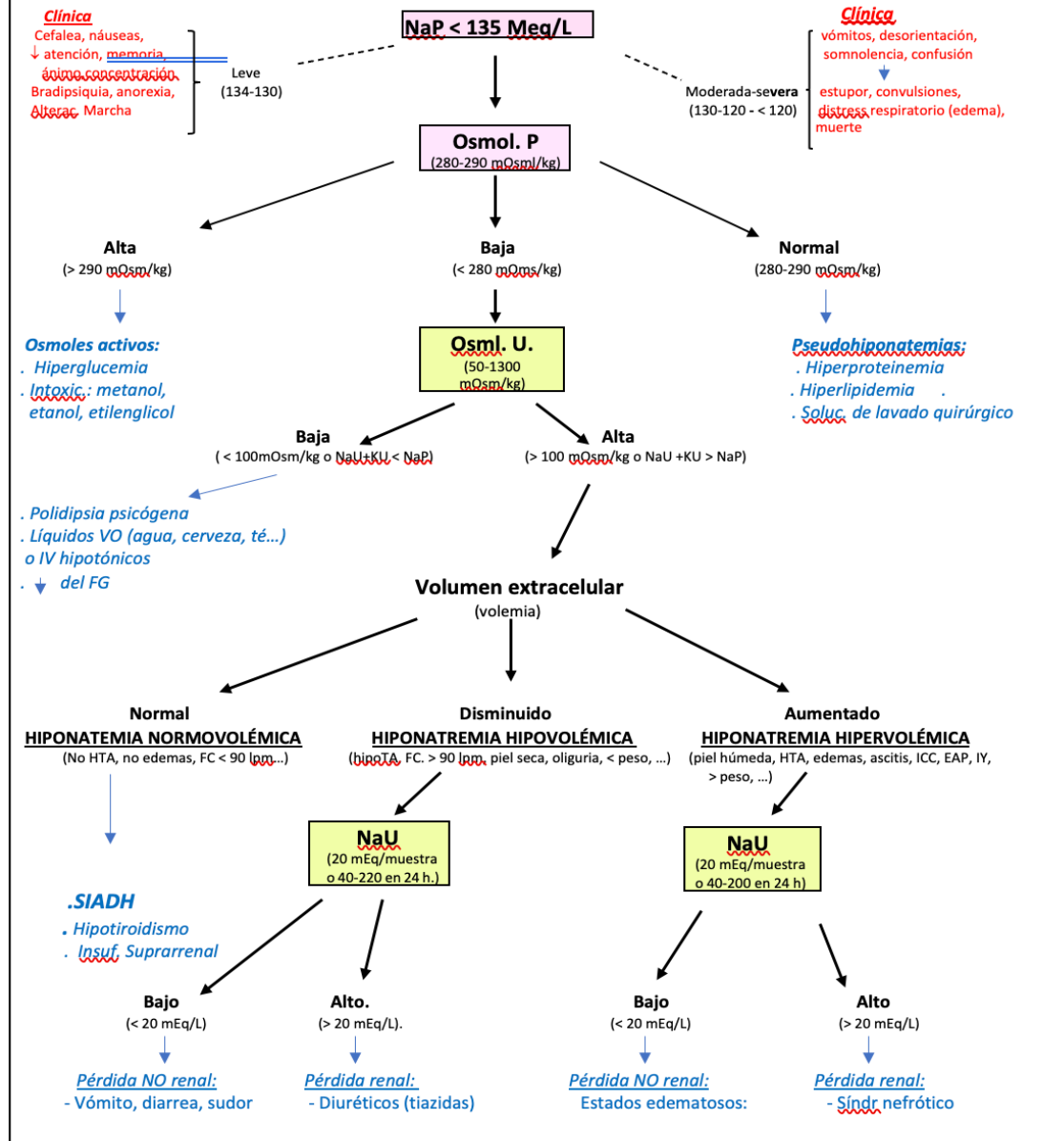
# Hiponatremia, f. predisponentes y agravantes

---

- La hipoNa puede exacerbarse o agravarse por diversas situaciones clínicas:
  - A) Factores etiológicos: **fármacos**, patología infecciosa, renal, hepática, cardiovascular, neurológica, infecciones, sepsis, dolor, náuseas/vómitos, cirugía,...
  - B) Factores agravantes: patologías de base... La **hipoxemia** es el f. que más empeora el pronóstico de los pacientes con hipoNa, fundamentalmente cuando esta es grave.

# Hiponatremia

(clínica, clasificación, etiología)





# Manejo de la hiponatremia grave

---

- HipoNa **grave** = URGENCIA médica → debe tratarse siempre y cuanto antes.

*“La corrección rápida y activa de la hiponatremia **grave** mejora la supervivencia respecto a la corrección lenta, y además, reduce el riesgo de secuelas neurológicas.”*

*Una actitud expectante se asocia con un incremento de la morbimortalidad”.*

# Manejo de la hiponatremia grave

---

- Dos pilares:
  - Aumentar la natremia para alcanzar el *objetivo de corrección* lo antes posible.
  - Frenar la subida excesiva o disminuir la natremia si se ha superado el objetivo.
- Tratamiento de elección: **solución salina hipertónica al 3%** (SSH 3%), independientemente del tipo y etiología.

# Manejo de la hiponatremia grave

---

- **Bolos de 100-150 ml de SSH 3%** administrados en 10-20 mtos., repitiéndolos las veces que sean necesarios para alcanza la respuesta clínica y biológica deseada.
  - Preparación de SSH al 3%:
    - a) SSF 0.9% 90 ml + SSH 20% 10 ml. → 100 ml
    - b) SSF 0.9% 222 ml + SSH 20% 28 ml → 250 ml
    - c) SSF 0.9% 445 ml + SSH 20% 55 ml → 500 ml
- Controles analíticos y de la diuresis cada 2 h inicialmente.

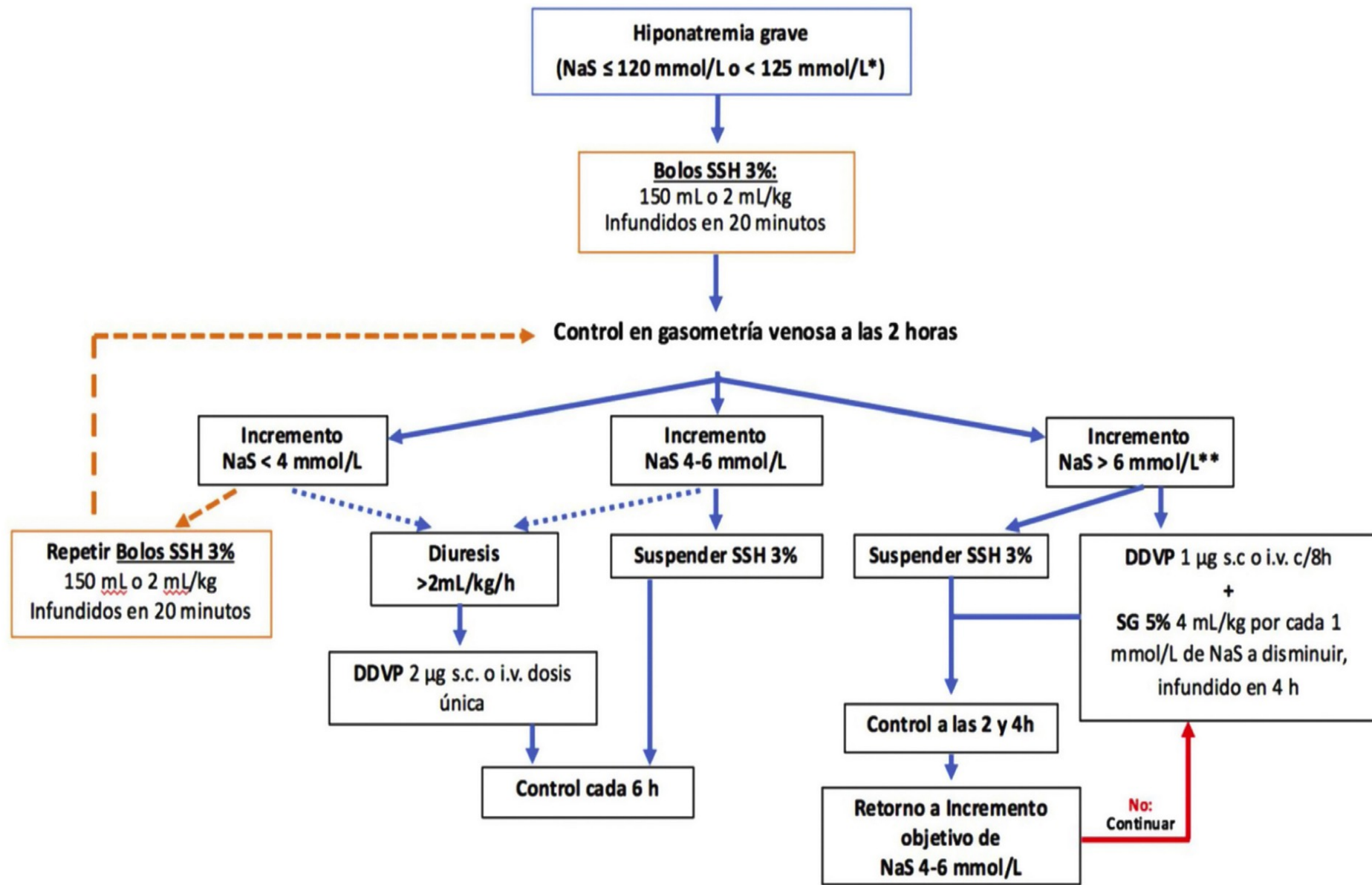


Figura 2 Algoritmo de tratamiento de la hiponatremia grave.

\*NaS < 125 mmol/L en presencia de síntomas neurológicos o en situaciones especiales: edad pediátrica, mujeres en edad fértil, saturación de oxígeno  $\leq 90\%$  y sepsis.

\*\*En los casos de hiponatremia grave de instauración aguda, no suele ser necesario aplicar medidas correctoras por lo que este límite puede elevarse.

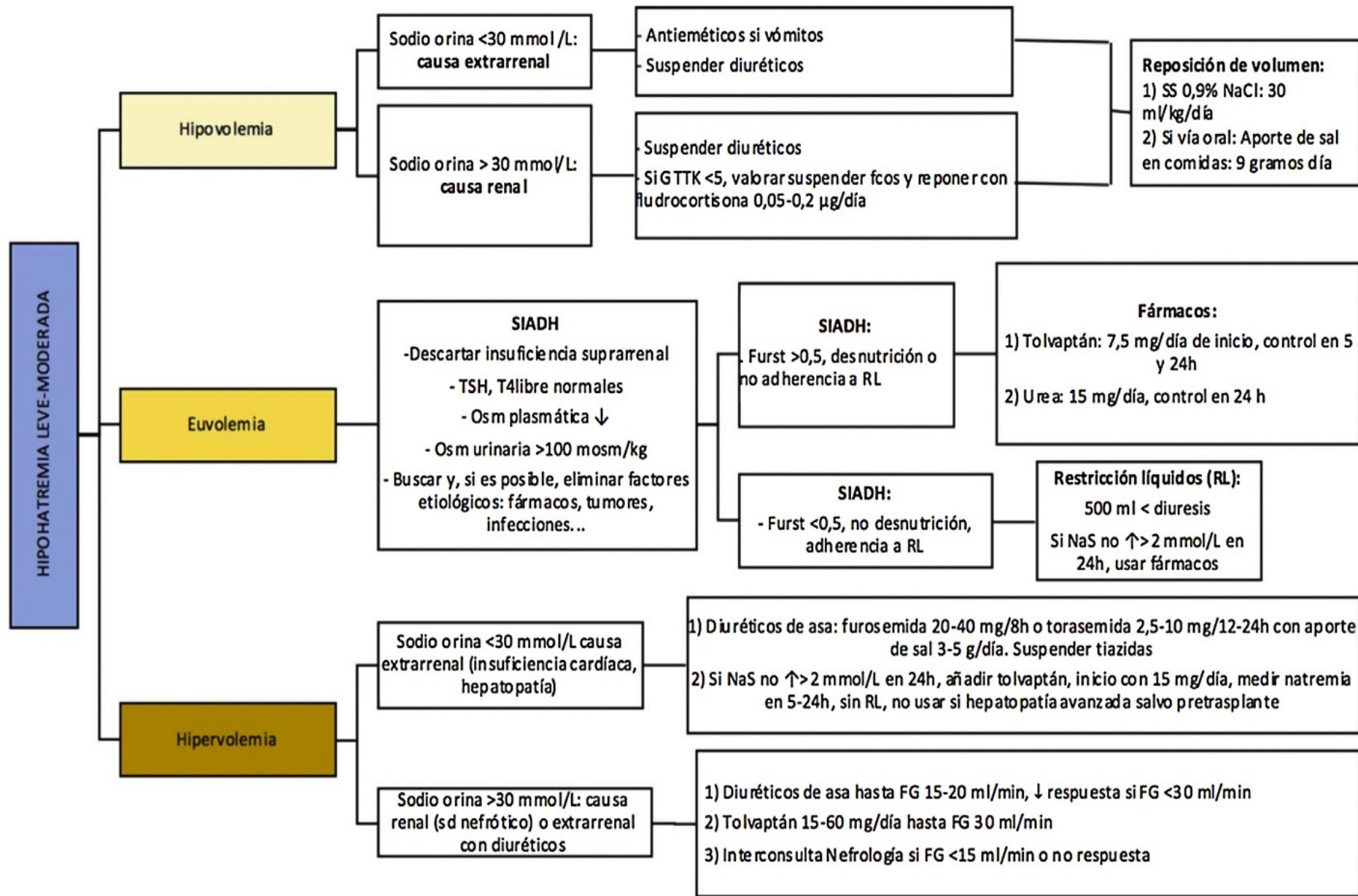
DDVP: desmopresina; h: hora; NaS: sodio sérico; SSH3%: suero salino hipertónico al 3%.

# Manejo de la hiponatremia leve-moderada

- A menudo es crónica
- Importante la evaluación de la volemia

**Tabla 6** Objetivos y límites de corrección en la hiponatremia crónica, en función de la presencia de factores de riesgo para SDO

|                                 | Objetivo antes de las primeras 6 h | Objetivo a las 24 h | Límite a las 24 h | Límite a las 48 h |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Sin factores de SDO</i>      | 4-6 mmol/L                         | 4-8 mmol/L          | < 10 mmol/L       | < 18 mmol/L       |
| <i>Con factores de SDO</i>      | 4-6 mmol/L                         | 4-6 mmol/L          | < 8 mmol/L        | < 16 mmol/L       |
| Malnutrición <sup>a</sup>       |                                    |                     |                   |                   |
| Hipopotasemia <sup>a</sup>      |                                    |                     |                   |                   |
| Hepatopatía <sup>a</sup>        |                                    |                     |                   |                   |
| Consumo de alcohol <sup>a</sup> |                                    |                     |                   |                   |
| NaS bajo ( $\leq 120$ mmol/L)   |                                    |                     |                   |                   |



**Figura 3** Algoritmo de tratamiento de la hiponatremia leve-moderada. fcos: fármacos; FG: filtrado glomerular; GGTK: gradiente transtubular de potasio; Osm: osmolalidad; RL: restricción de líquidos; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de ADH.  
 Fórmula de Furst: (cociente Na urinario + K urinario / Na plasma).

# Manejo de la hiponatremia leve-moderada, hipovolémica

---

- Resulta de la respuesta compensatoria de la ADH
- Fundamental el tto etiológico y reposición de volumen:
  - a) Vía oral, garantizar un mínimo de Na similar al de **1L de SF al 0.9% = 9 gr de Sal vo**, repartido en varias tomas con ingesta suficiente de **líquidos**.
  - b) Vía iv: SSF (**CINa al 0.9%**), a dosis de 23-30 ml/kg/día (unos 2 L).
- Vigilar sobrecorrección: control del Na a las 6h → 24h

# Manejo de la hiponatremia leve-moderada, hipervolémica

---

- 1. Restricción de líquidos:** sólo debe tomar agua cuando tenga sed.
- 2. Furosemida** a dosis de 20-40 mg/8-12 h.
  - Especialmente si  $\text{OsmU} > 350 \text{ mOsm/Kg}$  y la ingesta de sal garantizada.
- 3. Tolvaptán:** 15 mg/día.
  - No con furosemida.
  - No con hepatopatía avanzada.
- 4. Albúmina:** si es por hepatopatía avanzada (*restaura la presión oncótica*).
  - Cada 6-8 h (por Vm corta).
- 5. Urea** (*probable efecto osmótico*) 15-60 g/día. Individualizar.
- 6. iSGLT2** (*inhibidores simportador sodio-glucosa tipo 2*).
  - Como última medida, eficaz en algunos casos por IC. No datos de dosis y eficacia.



# Manejo de la hiponatremia leve-moderada, euvolémica

---

1. **Tto etiológico.** La más frecuente es la **SIADH**.

2. **Restricción de líquidos:** pérdida > entrada, o beber solo con sed.

\* Eficaz 40% de los pacientes: corrige lentamente la hiponatremia cuando hay respuesta, a razón de 1-2 mEq/L cada 24-48horas.

\* La función renal debe estar preservada.

\* Debe estar preservada la capacidad de eliminación de agua (Índice de FURST:  $\text{NaU} + \text{KU}/\text{NaS} < 0.5$ ).

\* *Contraindicaciones:* no colaboración, desnutrición, fluidoterapia indispensable

# Manejo de la hiponatremia leve-moderada, euvolémica

---

**3. Diuréticos de asa.**

**4. Tolvaptán** con inicio a 7.5 mg. Control a las 6 h.

**5. Urea:** escasa evidencia de eficacia y seguridad, inicio con 15 gr/24 h

**6. Aporte de sodio:** recomiendan añadir 1-2 gr de sal en cada comida o SSH 3%, 500 ml en 24 h.

# Tto. de la sobrecorrección de la hiponatremia

- Aumento de la NaS superior a los límites:

**Tabla 6** Objetivos y límites de corrección en la hiponatremia crónica, en función de la presencia de factores de riesgo para SDO

|                                 | Objetivo antes de las primeras 6 h | Objetivo a las 24 h | Límite a las 24 h | Límite a las 48 h |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Sin factores de SDO</i>      | 4-6 mmol/L                         | 4-8 mmol/L          | < 10 mmol/L       | < 18 mmol/L       |
| <i>Con factores de SDO</i>      | 4-6 mmol/L                         | 4-6 mmol/L          | < 8 mmol/L        | < 16 mmol/L       |
| Malnutrición <sup>a</sup>       |                                    |                     |                   |                   |
| Hipopotasemia <sup>a</sup>      |                                    |                     |                   |                   |
| Hepatopatía <sup>a</sup>        |                                    |                     |                   |                   |
| Consumo de alcohol <sup>a</sup> |                                    |                     |                   |                   |
| NaS bajo ( $\leq 120$ mmol/L)   |                                    |                     |                   |                   |

SDO: síndrome de desmielinización osmótica.

<sup>a</sup> No existen definiciones objetivas del nivel/grado de la manifestación.

- No suele ser necesario en las hipoNa agudas

# Tto. de la sobrecorrección de la hiponatremia

---



**1.** Suspender medidas de hipoNa (SSH, furosemida, tolvaptan, urea)



**2.** Suero Glucosado 5% (2-3 ml/kg/h) durante 4 h → control Na



**3.** Y/o desmopresina (1-4 mcg iv o sc) cada 8-12h

## Resumen del tto específico de la hipoNa:

I. HipoNa GRAVE → **SS hipertónico 3%** → correcciones según Na/2 h.

### II. HipoNa LEVE-MODERADA:

A. Hipovolémica → **suspender diuréticos y reponer volemia**

- a) vo son sal
- b) IV con SS 0.9%

B. Euvolémica (SIADH) → **FURST** (NaO+KO/NaP):

- a) Furst > 0.5 → **Tolvaptán o Urea**
- b) Furst < 0.5 → **Restricción líquidos** → no objetivo → **Tolvaptán o Urea**

C. Hipervolémica → **restricción líquidos** (si no contraindicaciones)

- a) NaO < 30 → **Furosemida iv** → no objetivo → añadir **Tolvaptán**
- b) NaO > 30 → **Furosemida iv + Tolvaptán** → no objetivo o FG < 15 → nefrología



Lección de anatomía.  
Augustin Feytaud

**GRACIAS POR  
SU ATENCION**



**CUALQUIER DUDA PREGUNTALE AL  
GOOGLE, QUE TE ASEGURO QUE SI SABE**