



**Revista de la Facultad de
Ciencias Médicas (Quito)**

Creada en 1932 - ISSN 03751066
Año 2014 - Volumen 39 - Número 1

Indexada en LILACS, LATINDEX e IMBIOEM

Uce

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

Estudios biológicos in vitro de materiales utilizados en osteosíntesis

Daniel Castrogiovanni¹, Julieta Parisi¹, Miguel Reigosa^{1,2}

1 Sector de Cultivos Celulares del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE), CCT- La Plata CONICET, CICPBA.

2 Cátedra de Citología de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP)

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1):15-21

Resumen

Contexto: diferentes materiales son utilizados para fabricar prótesis empleadas en medicina reparadora siendo el titanio, por sus características químicas, el más frecuentemente empleado.

Propósito: en el presente trabajo se evalúa la biocompatibilidad de diferentes muestras de prótesis médicas fabricadas por la Empresa FICO S.A.

Métodos: mediante técnicas de citotoxicidad y genotoxicidad se estudió su potencial capacidad de integrarse a los tejidos, empleándose en los bioensayos cultivos celulares de las líneas UMR-106 y L929. Por medio de las técnicas de rojo neutro, colorimétrico de MTT, contacto directo, difusión en agar y producción de colágeno se estudiaron los niveles de citotoxicidad. Además, a través de la técnica de naranja de acridina se determinó la viabilidad celular. El "ensayo cometa" se empleó para determinar la genotoxicidad.

Resultados: los resultados de los bioensayos empleados mostraron una alta biocompatibilidad, y no se evidenciaron diferencias significativas con los controles negativos.

Conclusión: las técnicas empleadas en el presente trabajo pueden constituirse en herramientas para el análisis de materiales de uso biomédico.

Palabras clave: biocompatibilidad; citotoxicidad; genotoxicidad; prótesis.

In vitro biological essays of material used in osteosynthesis

Abstract

Context: some materials are used to factory medical prosthesis, in repairing medicine. Titanium is the most common used material bi their chemical characteristics.

Aim: to evaluate biocompatibility in different samples of medical prosthesis, manufactured by FICO S.A. enterprise.

Methods: through cytotoxicity and genotoxicity techniques, it analyzed the potential capability to integrate into the tissues, working with cell cultures and cell lines UMR-106 y L929. Also it used techniques such as, neutro red, colorimetric of MTT, direct contact, diffusion on agar and collagen production, it evaluated the cytotoxicity levels. Also with acridine orange technique it sets cell viability. Comet essay was used to establish genotoxicity.

Results: the study shows high biocompatibility, and it does not found significant difference in negative controls.

Conclusion: It recommends these techniques to evaluate biomedical prosthesis.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: biocompatibility; cytotoxicity; genotoxicity; prosthesis.

Correspondencia: Dr. Miguel Reigosa, Sector Cultivos Celulares, IMBICE, Casilla de Correo 403 • La Plata, Buenos Aires, Argentina • Correo electrónico: cultivos@imbice.gov.ar

Recibido: 12/12/13 • Aceptado: 10/02/14

Introducción

Los biomateriales están diseñados para actuar en interfase con sistemas biológicos; son utilizados para fabricar implantes, dispositivos de uso odontológico y prótesis óseas, para citar algunos ejemplos. El titanio y sus aleaciones, caracterizados por su gran resistencia a la corrosión, son biomateriales de elección para fabricar prótesis e implantes óseos. Dependiente de su objetivo de uso, el material está diseñado para generar un efecto interactivo en su lugar de destino¹. Para decidir la colocación y mantenimiento de una osteosíntesis, se consideran factores físicos como son la característica del material empleado, la superficie y la composición química del mismo. Diversos estudios centran su atención sobre la superficie del material, orientados fundamentalmente a lograr la tolerancia y favorecer la osteointegración², mediante el recubrimiento por capas adherentes de óxido de titanio, aleaciones de cobalto (Co), aluminio (Al) o vanadio (V).

Cuando un metal entra en contacto directo con las células, se produce en mayor o menor grado, liberación de iones que pueden alterar la respuesta tisular, provocar toxicidad y generar una menor tolerancia³, por lo que, es indispensable estudiar el efecto biológico de los biomateriales, mediante técnicas predictivas in vivo e in vitro que ponen en evidencia, eficientemente, las propiedades de los materiales y además anticipar los posibles efectos que pueden producirse en luego de su implantación. Es indudable que los ensayos in vivo reflejan completamente las reacciones tisulares al biomaterial, sin embargo, existe presión social en países desarrollados contra la experimentación en animales y gracias a los notables avances de distintas técnicas in vitro, es factible realizar estudios experimentales en cultivos celulares como metodología de uso corriente para evaluar el efecto biológico de los biomateriales in vitro⁴. El análisis de la citotoxicidad y la genotoxicidad pueden evidenciar eventuales daños morfológicos, fisiológicos y genéticos generados por la interacción del material de implante y el tejido circundante.

En el presente estudio se analizaron muestras comerciales de biomateriales fabricados por la Empresa Fico SRL, utilizando técnicas in vitro sugeridas en las normas ISO 10993-5⁵. Se usaron

las líneas celulares establecidas L929 CCL-1 (tejido conectivo de ratón, ATCC) (W.R. Earle en el año 1943) y UMR-106, CRL-1661 (osteosarcoma de rata Sprague-Dawley, ATCC) (T.J Martin de la Universidad de Sheffield, Inglaterra). La línea celular L929 es una de las recomendadas por las normas ISO 10993-5 para este tipo de bioensayos, razón por la cual, fue incluida en el presente trabajo. Dado el destino del biomaterial, se incluyó una línea celular similar a una célula del tejido óseo razón, denominada UMR-106.

Material y métodos

Líneas celulares: la línea celular UMR-106 se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATCC CRL 1661 Rockville, MD, USA), la cual fue mantenida en medio de cultivo D-MEM (Gibco, Grand Island, NY) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Internegocios, Mercedes, Bs. As. Argentina), 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin (Richey, Bs As. Argentina), mantenida en una atmosfera humidificada al 95% con 5% de CO₂ a 37°C. Las células fueron subcultivadas con tripsina (Gibco) 0,25% en PBS carente de calcio y magnesio.

La **línea L929** procedente de la American Type Culture Collection (ATCC CCL-1 Rockville, MD, USA), mantenida en medio de cultivo MEM (Gibco, Grand Island, NY), suplementado con 10% de suero bovino fetal (Internegocios, Mercedes, Bs. As. Argentina), 100 U/ml de penicilina, y 100 µg/ml de estreptomycin (Richey, Bs As. Argentina); el cultivo se mantuvo en atmosfera humidificada al 95% con 5% de CO₂ a 37°C. Las células fueron subcultivadas con tripsina (Gibco) 0,25% en PBS carente de calcio y magnesio.

Obtención del vehículo de extracción (VE): se obtuvieron por inmersión de las muestras en medio de cultivo D-MEM, suplementado con 10% de suero bovino fetal y antibióticos manteniendo una relación superficie geométrica-volumen de 2 cm² por cada mililitro, según las normas ISO 10993-5. Las muestras fueron incubadas durante 72 horas a 37°C. Como control negativo se utilizó medio de cultivo completo, el cual fue previamente incubado bajo las mismas condiciones de tiempo y temperatura. Como control positivo se usó medio de cultivo completo con 5% de etanol. Las muestras consideradas para el estudio fueron un tornillo monoaxial (muestra 1) y Winglock (muestra 2).

Ensayo de contacto directo: permite evaluar la citocompatibilidad del material analizado⁶. Se utilizaron muestras con forma de disco de 5 mm de diámetro por 2 mm de espesor, las cuales tienen la misma composición, tratamiento y propiedades que el material comercial analizado. El disco, se fijó en la superficie de cajas de Petri de 35 mm x 10mm, con grasa de silicona estéril; posteriormente se sembró una suspensión celular que contiene 3×10^5 células por cada 3 mililitros de medio. La placa de Petri se incubó en estufa a 37°C, en una atmósfera humidificada al 95% y 5% de CO_2 durante 120 horas.

Ensayo colorimétrico de rojo neutro (RN): técnica basada en la incorporación por endocitosis del colorante supravital rojo neutro (RN) por los lisosomas de las células vivas⁷. Para este análisis se sembraron 1×10^4 células por pozo en placas 96 multipozos y se cultivaron durante 24 horas. Posteriormente se reemplazó el medio de cultivo por el VE, con sus correspondientes controles (negativos, medio sin acondicionar y positivos, medio con etanol al 5%) y se cultivaron 24 horas adicionales; el siguiente paso fue poner las células en contacto con el reactivo de rojo neutro disuelto en medio de cultivo durante 3 horas para culminar el proceso con la lectura de la absorbancia a 540 nanómetros en un lector ELISA multipozos. Una disminución de la absorbancia indica la pérdida de funcionalidad de los lisosomas.

Ensayo colorimétrico MTT (3(4,5-dimetilthiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromuro): ensayo desarrollado por Mosmann⁸ y modificado por Twentymen y Luscombe⁹. Permite medir el formazán (color violeta) obtenido por reducción del MTT cuando éste es puesto en contacto con células vivas. La reducción del compuesto ocurre por acción de enzimas mitocondriales (deshidrogenasas) de células vivas. Para esta prueba fue necesario sembrar 1×10^4 células por pozo en placas de 96 pozos. Se cultivaron durante 24 horas y luego se reemplazó el medio de cultivo por el VE con sus correspondientes controles (negativos, medio sin acondicionar y positivos, medio con etanol al 5%) cultivándose 24 horas adicionales y por último, se adicionó una solución de sal de tetrazolium (0,5 mg/ml) a cada uno de los pozos con las células, sometiendo a incubación por 3 horas. Finalmente se lavaron los pozos con PBS y se adicionó DMSO para disolver el colorante y luego medir la absorbancia a 540

nanómetros en un lector de ELISA multipozo.

Técnica de difusión en agar noble: se siembra 3 ml de suspensión del cultivo de células UMR-106 (5×10^4 células/ml) en cajas Petri de 3,5 mm de diámetro e incuban durante 48 horas a 37°C en una estufa humidificada al 95% con 5% de CO_2 . Posteriormente, se reemplaza el medio de cultivo por 3 ml de medio fresco compuesto por una mezcla de agar (4%) y medio (2X) con doble concentración de suero, adicionando 10 ml de solución de rojo neutro. El cultivo se incubaba en oscuridad durante 30 minutos a 37°C para finalmente colocar los discos de los materiales a ser evaluados. Paralelamente se ingresa un control positivo y un control negativo durante 24 horas a 37°C¹⁰.

Se valorará la zona de decoloración alrededor de la muestra (disco) y de los controles para determinar el índice de zona (IZ) y el índice de lisis (IL) en cada muestra ensayada. Con estos datos se calcula el índice de respuesta (IR) (ver **tabla N° 1**).

Tabla 1. Índices de respuesta en el método de difusión en agar.

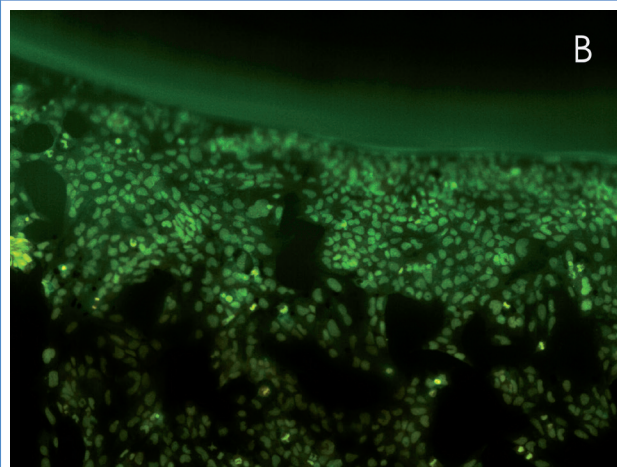
IR	Respuesta celular	Interpretación
0	0/0	No tóxico
1	1/1	Ligeramente tóxico
2	de 2/2 a 3/3	Moderadamente tóxico
3	de 4/4 a 5/5	Severamente tóxico

Determinación de colágeno tipo I: se siembran 8×10^3 células (por ejemplo, del cultivo celular UMR-106) por pozo con medio D-MEM 10% SBF con bicarbonato e incuban en estufa a 37°C con intercambio gaseoso durante 24 horas. Luego se adiciona en cada pozo 100 µl del medio acondicionado o del medio de cultivo con la droga a ensayar y se incuban durante un periodo de 7 días¹¹. Cumplido el tiempo de cultivo, se lava dos veces con 100 µl de PBS no estéril cada pozo. Posteriormente se agregan 100 µl de fijador (15 ml de solución de ácido pícrico saturado + 5 ml de formaldehído al 37% + 1 ml. de ácido acético glacial) por pozo y se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora.

Terminada la etapa de fijación, se lava con 100 µl de agua destilada por dos ocasiones dejando reposar en el segundo lavado el agua durante 15 minutos (se agitará ligeramente). El proceso continúa con la adición de 100 µl de solución de

colorante Sirius Red (100 mg de Sirius Red en 100 ml de solución saturada en ácido pícrico), se agita suavemente e incuba durante 1 hora, luego se lava con 100 μ l de HCl 0,01N por dos ocasiones o hasta eliminar por completo el resto de colorante Sirius Red presente. El colágeno, producido por las células, podrá observarse en microscopio óptico y si es necesario fotografiar. Finalmente se cuantifica, extrayendo el colorante fijado en las células, agregando a cada pozo 100 μ l de solución de NaOH 0,1N, agitando suavemente durante unos 30 minutos.

Figura N° 1. Ensayo de contacto directo en células UMR-106. Foto micrografía de células UMR106 tratadas con naranja de acridina. Magnificación de 10 X.



Flecha A. Indica el material en estudio

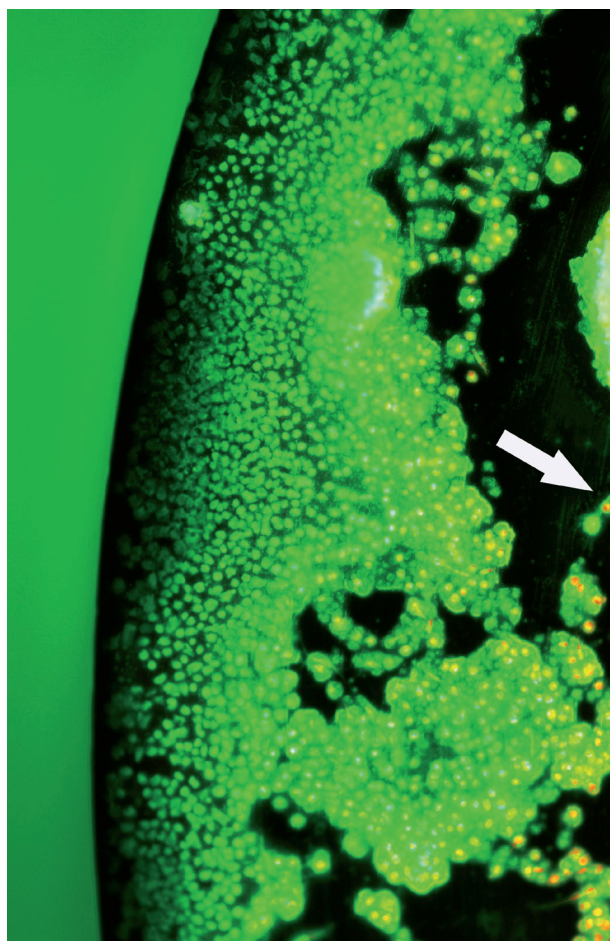
Flecha B. Indica las células creciendo sobre la superficie de la caja de Petri. Las células viables tratadas con naranja de acridina tienen color verde cuando son observadas en microscopio con fluorescencia.

La lectura se hace en el contador de Elisa para placas multipozo, a una longitud de onda de 550 nanómetros; la cuantificación puede realizarse ejecutando conjuntamente una curva de calibración de colágeno, a partir de una solución de colágeno tipo I de concentración conocida (optativo).

Ensayo cometa: procedimiento descrito por Singh y colaboradores¹² con ligeras modificaciones que se explican a continuación. Se procesan con tripsina las células tratadas con el vehículo de extracción y los controles. Las células suspendidas en PBS se mezclan a 37°C con agar de bajo punto de fusión al 0,5%, distribuyendo la mezcla obtenida sobre un portaobjeto previamente tratado con una capa de agar común que actúa como base. Luego de la gelificación del agar, las células se lisan con buffer de lisis (2,5M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Trizma base, 1% Triton X-100, 10% DMSO, pH 10)

durante 2 horas a 4°C. Previa la electroforesis, el portaobjetos se incuba 20 minutos a un pH 13,0 (300mM NaOH, 1 mM EDTA) para favorecer el desenrollamiento del ADN. Para generar la migración del ADN, se aplican 300 mA por 30 minutos.

Figura N° 2. Ensayo de contacto directo en células L929. Microfotografía de células L929 coloreadas con naranja de acridina. Magnificación de 10 X.



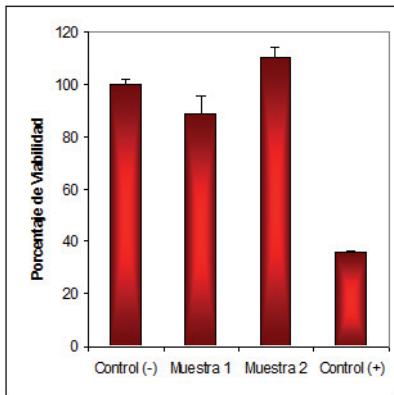
La flecha indica el crecimiento de células sobre la superficie de la muestra 1. Las células viables se colorean de verde con naranja de acridina. Se observa con microscopio de fluorescencia.

Una vez realizada la corrida, se neutralizó el pH con 0,4 M Tris-HCl (pH 7,5). El material se tiñó con el colorante Syber Green (Sigma Chemical Co., St. Luis, Mo, USA) para visualizar el ADN. Se toman fotografías y se evalúa la presencia, tamaño y cantidad de cometas. Es necesario evaluar al menos 50 células por condición experimental. Como control positivo, se trata a las células por 20 minutos con bleomicina 0,1 μ g/ml en medio de cultivo. Para el control negativo se utilizó medio de cultivo completo. El análisis se realiza con el software cometScore (Free comet scoring

software).

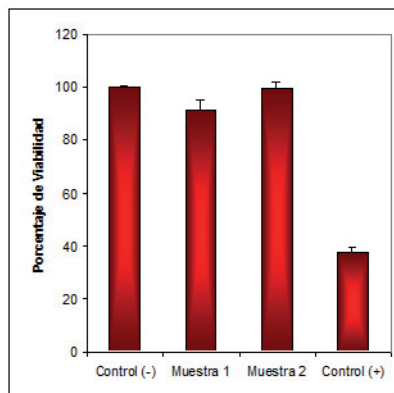
Resultados

Figura 3. Ensayo de Rojo Neutro en células UMR-106 con las muestras 1 y 2. Cada muestra se ensayo por cuadruplicado.



* $p < 0.05$ versus Control (-). ** $p < 0.01$ versus Control (-)

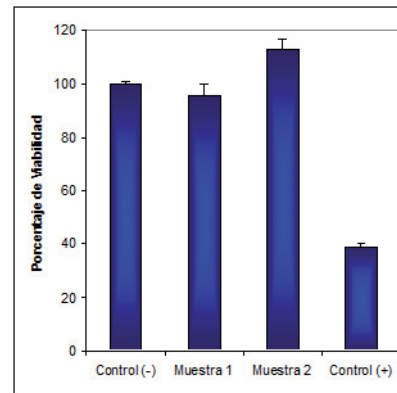
Figura 4. Ensayo de Rojo Neutro en células L929 con las muestras 1 y 2. Cada muestra se ensayo por cuadruplicado.



** $p < 0.01$ versus control (-)

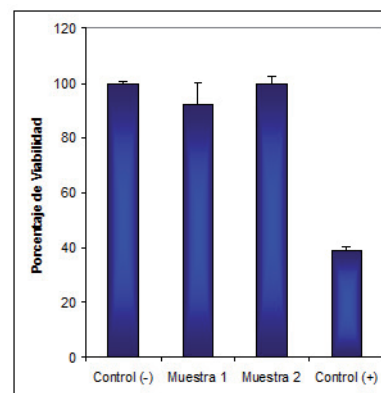
y un control positivo (medio de cultivos con etanol 5%). Cada muestra, por experimento, fue ensayada por cuadruplicado ($n=4$). El número de experimento fue de $n=3$.

Figura 5. Ensayo de MTT en células UMR-106 con las muestras 1 y 2. Cada muestra se ensayo por cuadruplicado.



* $p < 0.05$ vs. Control (-). ** $p < 0.01$ vs. Control (-)

Figura 6. Ensayo de MTT en células L929 con las muestras 1 y 2. Cada muestra se ensayo por cuadruplicado.



** $p < 0.01$ vs. Control (-)

Ensayo de contacto directo: el bioensayo usó las líneas celulares L929 y UMR-106. El análisis cualitativo no demuestra diferencias morfológicas significativas entre los controles negativos y las muestras. Como se aprecia en las **figuras 1 y 2**, las células tratadas con naranja de acridina se encuentran en contacto con los materiales y sobre la superficie de los mismos, demostrando ser compatibles para el crecimiento de las células.

Ensayo de rojo neutro: la actividad lisosomal de las líneas celulares UMR-106 y L929 fue evaluada por medio del ensayo de rojo neutro; se utilizaron medios acondicionados de las muestras 1 y 2, un control negativo (medio sin acondicionar)

Las **figuras 3 y 4** muestran el porcentaje de viabilidad calculado respecto del control negativo en células UMR-106 y L929 respectivamente. En la figura 3 se observa diferencia significativa de la muestra 2 respecto del control (-) con un aumento de la viabilidad celular, mientras que en la muestra 1 no existe diferencia alguna. La figura 3 evidencia que no existe diferencia significativa de las muestras 1 y 2 respecto al control negativo.

Ensayo de MTT: usó las líneas celulares UMR-106 y L929, los medios acondicionados de las muestras (1 y 2), un control negativo (medio sin acondicionar) y un control positivo (medio de cultivos con etanol 5%). Cada muestra, por

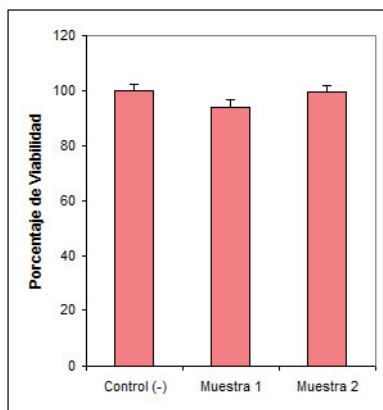
experimento, fue ensayada por cuadruplicado (n=4); el numero de experimento fue de n=3. Las **figuras 5 6 6** muestran los porcentajes de viabilidad calculados respecto del control negativo en células UMR-06 y L929 respectivamente. La figura 5 muestra la diferencia significativa de la muestra 2 respecto del control (-), sin determinarse diferencia con la muestra 1. En la **figura 5 4** no se evidencia diferencia significativa de las muestras 1 y 2, respecto del control (-).

Técnica de difusión en agar noble: permite colegir que tanto las muestras y el control negativo no presentan citotoxicidad, mientras que el control positivo es ligeramente tóxico. Los resultados son mostrados en el **cuadro 2**.

Cuadro 2. Resultados del método de difusión en agar en las muestras.

Muestras	Respuesta	Clasificación
Control (-)	0/0	No tóxico
Muestra 1	0/0	No tóxico
Muestra 2	0/0	No tóxico
Control(+)	3/1	Ligeramente tóxico

Figura 7. Ensayo de producción de colágeno tipo I usando las muestras 1 y 2.

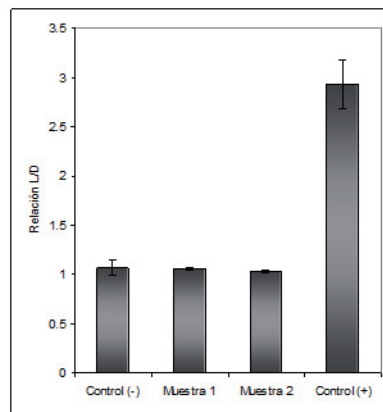


Cada muestra se procesó por octuplicado (n=4), el número de experimento fue de n=2.

Ensayo cometa: luego de realizada la corrida, se tomaron microfotografías previo agregado de una solución de Cyber Green Invitrogen (dilución 1:5000). Para esto se utilizó un microscopio Nikon con el cubo correspondiente (FITC). Las fotos fueron analizadas con el software CometScore, registrándose distintos parámetros de los cometas. Los parámetros utilizados en el cálculo fueron: longitud del cometa y diámetro de la cabeza expresados en el cociente L/D. Se graficó este cociente en cada uno de los tratamientos.

Se evidenció que las muestras no presentan diferencia significativa respecto al control, sin embargo, si presentan diferencia estadística la muestra y el control negativo respecto al control positivo, lo que es indicativo de inocuidad para la molécula de ADN (ver **figuras 7 y 8**).

Figura 8. Ensayo cometa versión alcalina realizada en células UMR-106 tratadas con medios acondicionados de las muestras 1 y 2.



También se incluye el control (-) (medio sin acondicionar) y control (+) (medio con bleomicina).

Discusión

Los bioensayos de citotoxicidad realizados con los VE demuestran que no afectan las funciones de las mitocondrias y lisosomas de las líneas celulares empleadas, sobre la base de los diferentes valores de absorbancia detectados entre las muestras 1 y 2 y el control positivo; además, se comprueba la ausencia de productos citotóxicos que pudieran generarse por el deterioro corrosivo de la superficie de las muestras al estar en contacto con el medio de cultivo celular que simula las condiciones del ambiente in vivo¹³⁻¹⁵. Adicionalmente, no se detectaron cargas o sustancias que afecten la adhesividad y viabilidad celular, demostrado por la prueba de contacto directo donde se puede apreciar el crecimiento de células alrededor de las muestras y el crecimiento sobre la superficie descartando un fenómeno de anoikis celular¹⁶. Los resultados obtenidos por el ensayo cometa en solución alcalina, sugieren que no se liberan compuestos tóxicos al medio de cultivo durante su acondicionamiento que podrían afectar la molécula de ADN de las células utilizadas (ver **figura 7**).

Los análisis realizados sobre los vehículos de

extracción obtenidos a partir de las muestras provistas por los fabricantes, no evidenciaron efectos citotóxicos frente a los ensayos colorimétricos de MTT (3(4,5-dimetilthiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromuro) y rojo neutro, ni con la técnica de difusión en agar noble. Tampoco se observó un efecto genotóxico en la evaluación realizada por medio del ensayo cometa en solución alcalina. Además, las líneas celulares puestas en contacto directo con las muestras no alteraron su morfología y lograron adherirse con efectividad a la superficie de las muestras metálicas analizadas (ver **figuras 1 y 2**).

De acuerdo a los resultados analizados se concluye que el recubrimiento realizado sobre las superficie de las muestras 1 y 2 no sufre alteraciones corrosivas que liberen compuestos de naturaleza citotóxica y se presenten en los VE. Las líneas celulares en contacto directo con los materiales logran adherirse sobre la superficie, propagándose sin alterar la morfología celular. Asimismo será necesario incluir líneas celulares semejantes al tejido donde se implantarán los

biomateriales, como en el presente trabajo que incorporó la línea UMR-106 que posee características de células óseas.

Finalmente, el estudio demostró que las prótesis entregadas por la Empresa FICO SRL no son citotóxicas y genotóxicas con las técnicas empleadas.

Agradecimientos

Agradecemos a la empresa FICO S.R.L. por suministrar las muestras empleadas en el presente trabajo.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

- Black J. Systemic effects of biomaterials. *Biomaterials* 1984; 5:11-18.
- Sukenik CN, Balachander N, Culp LA, Merritt K. Modulation of cell adhesion by modification of titanium surfaces with covalently attached self-assembled monolayers. *J Biomed Mater Res* 1990; 24:1307-23.
- Grillo, C. Reigosa, M. Fernandez Lorenzo de Mele, M. Does over-exposure to copper ions released from metallic copper induce cytotoxic and genotoxic effects on mammalian cells? *Contraception* 2010; 456-467.
- Velasco-Ortega E, Jos A, Cameán AM, Pato-Mourelo J, Segura-Egea JJ. In vitro evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of a commercial titanium alloy for dental implantology. *Mutat Res*. 2010; 702(1):17-23
- International Standard ISO 10993-5. Biological evaluation of medical devices, 2ed. 1999.
- Reigosa M, Labarta V, Molinari G, Bernaldes D. Cytocompatibility, cytotoxicity and genotoxicity analysis of dental implants. *Journal of Basic & Applied Genetics*. 2008; 19:43-48.
- Borenfreund E, Puerner JA. Toxicity determined in vitro by morphological alterations and neutral red absorption. *Toxicol Lett*. 1985; 24(2-3):119-24.
- Mosmana T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and cytotoxicity assays. *J Immunol Metabol* 1983; 65:55-63
- Twentyman PR, Luscombe M. A study if some variables in a tetrazolium dye (MTT) based assay for cell growth and chemosensitivity. *BR J Cancer* 1987; 56:279-85
- Wallace L. Guess, S. Rosenbluth A, Schmidt B, Autian J. agar diffusion method for toxicity screening of plastics on cultured cell monolayers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1965; 54(10): .
- Walsh BJ, Thornton SC, Penny R, Breit S. Microplate reader-based quantitation of collagens. *Anal Biochem* 1992; 203:187-90
- Singh N, McCoy M, Tice R, Schneider E. A simple technique for quantification of low level of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 1988; 175:184-91
- Huataha JC, Malcolm CT, Hanks CT. Correlation between cytotoxicity and elements released by dental casting alloys. *Int J Prosthodont* 1995; 8:9-14.
- Regina L, Messer W, Bishop S, Lucas LC. Effects of metallic ion toxicity on human gingival fibroblasts morphology. *Biomaterials* 1999; 20:1647-1657
- Mockers O, Deroze D, Camps J. Cytotoxicity of orthodontic bands, brackets and archwires in vitro. *Dent Mater* 2002; 18(4):311-7.
- Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anokis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833(12):3481-98.

Evaluación de la seguridad en el uso de fármacos antiangiogénicos intravítreos, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el año 2014.

Sabina Salomé Tipantaxi Flores¹, Diana Zambrano Arteaga², Gioconda Torres Silvers¹

1 Servicio de Oftalmología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

2 Departamento de Retina, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1):22-25

Resumen

Contexto: el descubrimiento del rol que cumple el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la patogénesis de varias oftalmopatías, permitió el desarrollo de fármacos inhibidores del VEGF como el ranibizumab y bevacizumab.

Propósito: evaluar su uso en quirófano de ranibizumab y bevacizumab, bajo normas asépticas y anestésicos tópicos.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo. Se contabilizaron 316 pacientes sometidos a inyecciones intravítreas de ranibizumab o bevacizumab.

Resultados: la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) fue el diagnóstico más frecuente, mientras que 121 pacientes fueron asintomáticos; respecto a los efectos adversos locales destacan la hemorragia subconjuntival (51%) y el 48% de los pacientes experimentaron más de un síntoma.

Conclusión: los resultados ratifican la seguridad del uso de los fármacos inhibidores del VEGF, al no evidenciarse eventos adversos severos locales.

Palabras clave: factor de crecimiento del endotelio vascular; ranibizumab; bevacizumab; degeneración macular asociada a la edad; la hemorragia subconjuntival.

Safety evaluation of use of intravitreal antiangiogenic drugs, in the Ophthalmic Service at Carlos Andrade Marín Hospital, in 2014.

Abstract

Context: the discovery of the role of vascular endothelial growth factor (VEGF), in the pathogenesis of several ophthalmic pathologies, it allowed the development of new inhibitors drugs of VEGF, such as, ranibizumab and bevacizumab.

Aim: to assess the surgical use of ranibizumab and bevacizumab, under aseptic procedures and topical anesthetics.

Material and methods: observational retrospective essay. It evaluated 316 patients that receipts intravitreal injections of ranibizumab and bevacizumab.

Results: macular degeneration related with age was the most common diagnostic, 121 patients was asymptomatic. Most common side effect was subconjunctival hemorrhage in 51% of the cases; 48% of patients showed more than one symptom.

Conclusion: vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors were safe in treatment of macular degeneration related with age.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: vascular endothelial growth factor (VEGF); ranibizumab; bevacizumab; macular degeneration related with age; subconjunctival hemorrhage.

Correspondencia: Dra. Sabina Salomé Tipantaxi Flores • Hospital Carlos Andrade Marín Av. 18 de septiembre y Ayacucho. Quito-Ecuador • saby_tipantaxi@hotmail.com
Recibido: 18/06/14 • Aceptado: 30/06/14

Introducción

Los fármacos antiangiogénicos administrados mediante inyección intravítrea, constituyen el tratamiento de elección de varias patologías oftalmológicas como son la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda o exudativa, seguido por edema macular (EM) secundario a oclusiones vasculares (OV) y presencia de membranas neovasculares por miopía¹.

Actualmente, la colocación de agentes intravítreos (ranibizumab y bevacizumab), es el procedimiento quirúrgico más usual en el área de oftalmología del Hospital Carlos Andrade Marín. El descubrimiento del rol que tiene el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la patogénesis de las oftalmopatías involucradas, permitió el desarrollo de fármacos inhibidores del VEGF, como el ranibizumab y bevacizumab²⁻⁴. El ranibizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano; se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A impidiendo la unión de este a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, unión que conduciría a la proliferación de células endoteliales y a la neo vascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se conjetura permiten la progresión de la forma neo vascular^{5,7}.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. Se demostró su eficacia para tratar algunas enfermedades neoplásicas como el cáncer de colon, cáncer mamario, cáncer de pulmón no microcítico y carcinoma de células renales. Este fármaco es considerado uno de los antiangiogénicos más usados en la actualidad para tratar patologías oculares como la DMAE y la retinopatía diabética, sin embargo, debido a su uso off label a nivel ocular, está limitado actualmente⁵.

La evidencia sobre seguridad y eficacia de ambas moléculas, permite que se las use forma simultánea. El tratamiento con ranibizumab consiste en la administración de 0,5 mg con una dosis de carga por tres meses consecutivos seguidos de una fase de mantenimiento, donde se monitoriza la agudeza visual y la morfología del OCT de mácula de forma, para decidir la colocación de la siguiente dosis del agente farmacológico, recordando que el intervalo

entre dosis no será menor a un mes⁶.

El procedimiento quirúrgico demanda una correcta técnica aséptica y el uso de un anestésico tópico^{6,7}. La profilaxis consiste en antisepsia con solución de yodopovidona al 5% y la administración tópica de moxifloxacino durante en postoperatorio inmediato y mediato para evitar complicaciones de tipo infeccioso como la endoftalmitis⁷. Los microorganismos más usuales del fondo de saco conjuntival que se cultivan son gram positivos y de éstos los coagulasa negativos, destacándose los estafilococos (*S. epidermidis*). El listado de agentes biológicos, en orden de frecuencia incluye *S. aureus*, *Streptococcus* sp, anaerobios (*Propionibacterium acnes*) y en menor porcentaje gérmenes gram negativos (*Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Acinetobacter iwoffii*)⁸.

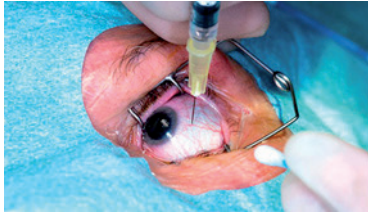
Respecto a la seguridad del tratamiento con inyecciones intravítreas múltiples de ranibizumab y bevacizumab, la literatura médica reporta su adecuada tolerancia y baja incidencia de eventos adversos importantes, al menos en períodos de 2 años de seguimiento. En cuanto a las complicaciones locales, se observa inflamación intraocular, hemorragia conjuntival, incremento transitorio de la presión intraocular, hemorragia vítrea, desprendimiento retiniano, endoftalmitis bacteriana y uveítis, señalándose su baja incidencia^{9,10}. Este tratamiento se contraindica en pacientes con infecciones oculares o perioculares y en sujetos con hipersensibilidad al agente o a los excipientes¹¹.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo de todos los procedimientos quirúrgicos basados en inyecciones intravítreas, durante el primer semestre del 2014, independiente del diagnóstico y del agente utilizado (ranibizumab o bevacizumab); de una segunda fase se revisaron las historias clínicas del sistema AS400 buscando el reporte de eventos adversos locales. Inicialmente totalizaron 353 procedimientos descartándose durante la revisión a 37 procedimientos que se suspendieron o reprogramaron por situaciones inherentes al paciente (hipertensión, ausentismo) y no dependientes (suspensión del procedimiento por prioridad a cirugías de emergencia). Finalmente fueron incluidos en el estudio 316 casos. Las variables analizadas son

edad, sexo, tipo de lesión ocular, ojo tratado y efectos secundarios detectados.

Figura 1. Inyección intravítrea de agentes antiangiogénicos mediante un blefarostato para mantener los párpados abiertos, de forma ambulatoria.



Resultados

La población estudio seleccionada la conformaron 160 varones y 156 mujeres, con un rango de edad de 47 años a 89 años y 67 años de edad promedio. Los principales diagnósticos constan en la **figura 2**, destacando la DMAE como la principal patología oftálmica de base. Luego del tratamiento, 121 pacientes se reportaron como asintomáticos y 195 sujetos exhibieron 1 o más eventos adversos, siendo el más frecuente la hemorragia conjuntival (ver **figura 3**).

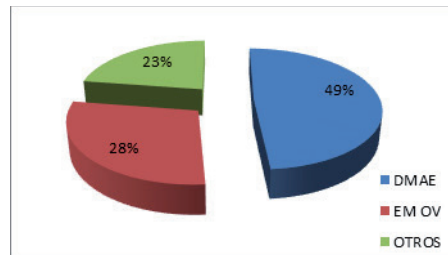
Discusión

Luego de tratar 3.596 con Bevacizumab en estudios retrospectivos se reportan 9 casos de endoftalmitis, lo que supone una tasa de 0,25%³; la investigación prospectiva de Wickremasinghe y colaboradores realizada en el año 2009 revela una tasa de endoftalmitis de 0,39%⁷. El ensayo ABC no registró ningún caso de endoftalmitis¹². Utilizando Ranibizumab, la tasa de endoftalmitis oscila entre 0,05% (por administración) observada en el estudio ANCHOR y 0,2 a 0,4% según el estudio SAILOR^{3,7,12}. El estudio realizado en el HCAM exhibe una tasa del 0% para los dos fármacos, atribuyéndose, en parte, a la asepsia con iodopovidona al 5% durante tres minutos previo el procedimiento.

Numerosos estudios reportan eventos adversos locales siendo la hemorragia conjuntival la más usual, situación que ocurre también en el grupo control al que se administra un placebo, lo que permite conjeturar que este evento se deba al procedimiento de administración y no al agente farmacológico inyectado. Con menor

frecuencia se cita la hemorragia conjuntival, rotura del epitelio pigmentario de la retina y desprendimiento del vítreo posterior^{3,6}. En el estudio realizado en el HCAM, de los eventos adversos, correspondió el 51% a la hemorragia conjuntival (51%) seguido de desprendimiento del vítreo posterior en el 19% de casos; no se presentaron casos de rotura del epitelio pigmentario de la retina y aumento de la presión intraocular debido a que durante el control post inyección no se verifica la presión intraocular de manera rutinaria, lo que implica subdiagnóstico.

Figura 2. Patología ocular de base para tratamiento.



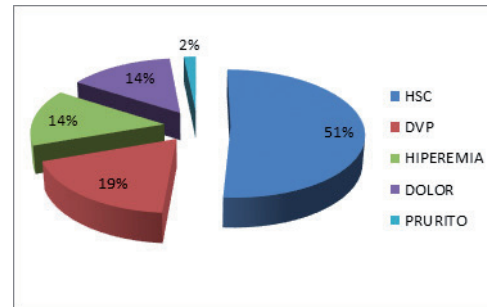
Simbología:

DMAE= degeneración macular asociada a la edad.

EMOV= edema macular secundaria a oclusión vascular

OTROS: telangiectasias, glaucoma neo vascular.

Figura 3. Eventos adversos reportados luego del tratamiento.



Simbología:

HSC= hemorragia subconjuntival.

DVP= desprendimiento del vítreo posterior.

Conclusiones

La colocación de agentes anti-VEGF (ranibizumab y bevacizumab) se usa en la mayoría de casos, para tratar pacientes con degeneración macular asociada a la edad DMAE. Revisados los expedientes clínicos y protocolos operatorios, se determinó que la hemorragia conjuntival fue el evento adverso local más frecuente, que se lo vincula con el procedimiento de administración y no con el fármaco utilizado. No se reportaron

eventos locales adversos severos, endoftalmitis o desprendimientos de retina.

Recomendaciones

Vigilar eventos adversos sistémicos descritos en la literatura, a fin de evidenciar su presentación y frecuencia, estableciéndose un seguimiento a largo plazo, al menos 1 año, para garantizar la seguridad del uso de los dos fármacos y establecer la incidencia de eventos adversos severos. Los laboratorios Novartis y Roche fabrican fármacos inhibidores del VEGF (Lucentis® y Avastin®); sería

ideal valorar de forma precisa la eficacia y seguridad del Bevacizumab frente al tratamiento estándar con antiVEGF (ranibizumab).

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

1. Abouammoh M, Sharma S. Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22:152-158.
2. Camacho LM, Chávez K, Lemus A. Eficacia clínica de ranibizumab, en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE): revisión sistemática. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2013; 87(1):38-49.
3. Megías AV. Degeneración macular exudativa asociada a la edad riesgo inducido por facoemulsificación e impacto de los genes cfh y arms2 sobre la incidencia, desarrollo y respuesta al tratamiento con ranibizumab intravítreo. Universidad Complutense de Madrid. Tesis doctoral. 2013. 1:66,132-139.
4. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. The ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908.
5. Gold Standard/Elsevier Clinical Pharmacology [on line]. EEUU (Acceso restringido). Revisado: 15/11/14. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com>
6. NICE group. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. *NICE* 2012; 155:6-9,68-71.
7. Ortega G, Barojas-Weber E, Ruiz K, Castañeda J. Profilaxis antibiótica intraocular para evitar la endoftalmitis postquirúrgica de cirugía de catarata. *Elsevier* 2011; 85(2):74-79.
8. Córdova E, Tenorio G, García M, Miño H. Determinación de la flora bacteriana conjuntival en el preoperatorio de la cirugía de catarata. 2008; 71(2):77-82.
9. Querques G, Avellis FO, Querques L, Bandello F, Souied EH. Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:593-601.
10. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the sustain study. *Ophthalmology* 2011; 118:663-671.
11. Day S, Acquah K, Mruthunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:266-272.
12. Martínez I, Flores S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos ranibizumab y bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. AETSA. [Internet]. 2011. [citado 15 dic 2014]. 2:25,32-49.

Respuesta clínica y ecocardiográfica en pacientes con hipertensión pulmonar, y esclerosis sistémica tratados con sildenafil, tratados en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín

Daniel D. González¹

¹ Postgrado de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 26-33

Resumen

Contexto: la esclerosis sistémica combinada con hipertensión pulmonar se puede evaluar mediante ecocardiografía y cateterismo cardiaco, luego de tratamiento farmacológico con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.

Propósito: evaluar la respuesta clínica y tolerancia al ejercicio en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar sometidos a tratamiento con sildenafil, con valoración concomitante mediante ecocardiografía.

Material y métodos: diseño de tipo analítico cuasiexperimental que incluye diseños de discontinuidad en la regresión, efectuada en un grupo de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar. Se conformaron dos grupos, el primero conformado por pacientes con una presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) superior a 45 mmHg asignados al grupo tratamiento, y sujetos con cifras de presión bajo este valor conformaron el grupo control. Luego de doce semanas de tratamiento, se realizó un ecocardiograma de control y se aplicó el test de caminata de 6 minutos (TC6M) para valorar los cambios. Para el análisis se aplicó la regresión lineal (ARM).

Resultados: revelan que luego del tratamiento, el test TC6M registra mejoría en 40 metros ($p=0,06$); sobre el ecocardiograma, tanta la PSAP y la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) registran una reducción de 9 mmHg ($p=0,0001$).

Conclusión: la respuesta clínica medida por TC6M, fue respuesta parcial, con significación estadística próxima. Ecocardiográficamente, se observó que las cifras de PSAP y PSVD, sufrieron cambios estadísticamente significativos después del tratamiento.

Palabras claves: Hipertensión pulmonar, esclerosis sistémica, sildenafil

Clinical and echocardiographic response, in patients with systemic sclerosis and lung hypertension, in treatment with sildenafil, treated at Reumatology Service in Carlos Andrade Marín Hospital.

Abstract

Context: systemic sclerosis in combination with lung hypertension it can evaluate through ecocardiogram and cardiac catheterism, after treatment with 5-fosfodiesterase inhibitors.

Aim: to assess clinical response and exercise tolerance in patients with systemic sclerosis and lung hypertension, in treatment with sildenafil, and evaluation by ecocardiogram.

Material and methods: analytic quasi-experimental essay that includes regression discontinuity design. It did set two focal groups, the first with patients with pulmonary systolic tension higher than 45 mm Hg, and the second group with pulmonary systolic tension (PSAP) low this value. After two weeks of treatment it performed an ecocardiogram and the walking test of 6 minutes (TC6M). Results: it reveals that TC6M test showed improvement of condition in 40 meters ($p=0.06$); in the ecocardiogram the PSAP and right ventricle systolic pressure (PSVD) showed reduction of 9 mm Hg ($p=0.0001$).

Conclusion: the clinical response to TC6M test was partial, with statistical significance. In the

Keywords: Pulmonary hypertension, systemic sclerosis, sildenafil.



Este artículo está bajo la licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Correspondencia: Daniel González • Facultad de Ciencias Médicas Universidad Central del Ecuador •
Hodaniel_uce_mi@hotmail.com

Recibido: 12/12/13 • Aceptado: 10/02/14

Introducción

El manejo de pacientes con esclerosis sistémica (ES) demanda un manejo integral; la afectación cutánea, característica clínica distintiva y más evidente de la enfermedad, se acompaña de complicaciones multiorgánicas y multisistémicas que sin tratamiento, empobrecen su pronóstico¹⁻⁵. Un alto porcentaje de pacientes con esclerosis sistémica sufren de hipertensión arterial pulmonar, derivada de la misma enfermedad o bien como consecuencia de procesos de fibrosis pulmonar y afectación ventricular^{1,2,6}.

La sintomatología que exhiben los pacientes es en ocasiones inespecífica, siendo la disnea el síntoma más frecuente⁷⁻⁹, razón suficiente para indicar en estos pacientes pruebas de tamizaje como el ecocardiograma y de ser necesario estudios hemodinámicos^{1,2}. El manejo de los pacientes con ES que cursan con hipertensión pulmonar ameritan un seguimiento continuo, para detectar de manera precoz cambios que deterioren su condición clínica^{1,2}, incremento de la disnea y agravamiento de la clase funcional; deberá considerarse efectuar periódicamente estudios de imagen como el ecocardiograma a fin de determinar valores de presión de la arteria pulmonar y otras manifestaciones que sugieran hipertensión pulmonar. Paralelamente se realizarán pruebas funcionales objetivas para decidir el tratamiento precoz, usando antagonistas de los receptores de endotelina, análogos de las prostaglandinas e inhibidores selectivos de la 5- fosfodiesterasa, fármacos probados para mejorar la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes^{1-3,7,10-14}.

En el país, es necesario mejorar el tamizaje de pacientes con ES e hipertensión pulmonar mediante detección precoz por ecocardiografía; adicionalmente, investigar el efecto de medicamentos como el sildenafil en el manejo del estado fisiopatológico descrito.

Material y métodos

Diseño del estudio: estudio analítico cuasiexperimental, transversal, con diseño de discontinuidad en la regresión, cuyo formato básico consta de una medida o variable previa (presión sistólica de la arteria pulmonar igual o superior a 45 mmHg) y una medida final para evaluar el efecto de tratamiento con sildenafil,

a dosis de 75 mg diarios durante 12 semanas como tratamiento de primera línea, efectuado en pacientes que asistieron a Consulta Externa del Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín HCAM entre marzo 2014 y enero del 2015, con apoyo del Departamento de Electrografía y Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del mismo Hospital.

Población y muestra: incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de ES atendidos por Consulta Externa del Servicio de Reumatología del HCAM, quienes suscribieron el consentimiento informado de participación voluntaria en el estudio y que cumplieron los criterios de inclusión. A todos los pacientes seleccionados se les realizó un ecocardiograma inicial de tamizaje. Mediante la aplicación de fórmula para muestras finitas se estimó la muestra en 38 pacientes con ES e hipertensión arterial pulmonar, según el siguiente cálculo.

$$n = 14,99904 / 0,147 + 0,249984$$

$$n = 14,99 / 0,39$$

$$n = 38,43$$

A los sujetos con hipertensión arterial pulmonar se asignaron a dos grupos en función de un punto de corte en la variable pre-tratamiento "presión sistólica de la arteria pulmonar mayor o igual a 45 mmHg X0", de manera que, los sujetos con valores por encima de X0 fueron ubicados en el grupo tratamiento y sujetos con cifras inferiores a 45 mmHg les correspondió el grupo control, ambos equitativos. A todos los pacientes se les sometió al test de caminata de 6 minutos antes y después de la intervención y ecocardiografía luego de 12 semanas de tratamiento con sildenafil, a fin de determinar cambios mediante el análisis lineal de la regresión.

Criterios de inclusión: paciente con diagnóstico de ES atendido en Consulta Externa del Servicio de Reumatología del HCAM que acepte su participación y suscriba el consentimiento informado. Como criterios de exclusión, la negativa a participar en el estudio, cardiopatía izquierda, enfermedades pulmonares (EPOC, fibrosis), tromboembolismo crónico, tratamiento actual con nitratos, infarto agudo de miocardio o evento cerebrovascular dentro de las últimas 8 semanas, insuficiencia hepática grave y presión arterial < 90/50.

Criterios de eliminación: voluntad de retirarse

del estudio, hipersensibilidad al sildenafil y ceguera por neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

Análisis de datos: se aplicó el ARM (modelo de análisis lineal de la regresión), análisis estadístico que ajusta en primer lugar, la recta de regresión de cada grupo (control y tratamiento). La diferencia de las intercepciones de ambas líneas de regresión en el punto de corte, es la medida del efecto de tratamiento. Así, al asumir el modelo de la ecuación y la efectividad del tratamiento, se espera que las dos rectas de regresión tengan igual pendiente (1β) y que el parámetro β_2 asociado a la variable dummy sea distinto de cero. Caso contrario ($\beta_2=0$), una sola línea de regresión une al grupo control y al sometido a tratamiento y en consecuencia, se concluirá que la intervención no fue eficaz. Para que el modelo de la ecuación sea válido, se asume que las pendientes de las rectas de regresión serán paralelas. Adicionalmente se determinó la significación estadística de los cambios encontrados entre las medidas de los 2 grupos, calculando el nivel de probabilidad y nivel de significación p mediante la prueba estadística t de Student.

Resultados

El tamizaje ecocardiográfico practicado en la totalidad de pacientes participantes (n=68), demostró que 43 sujetos (63%) presentaron una

presión sistólica de la arteria pulmonar mayor a 34 mmHg comparado con 25 pacientes (37%) en quienes se evidenció cifras menores (normales). En 15 pacientes (22%) se determinó una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) superior a 44 mmHg estableciéndose un diagnóstico presuntivo de hipertensión pulmonar y en 53 pacientes (78%), los registros de presión fueron inferiores a 45 mmHg. En el grupo de pacientes con PSAP superior a 34mmHg (43 pacientes), quince pacientes (35%) tienen un diagnóstico probable de hipertensión pulmonar al registrar una PSAP mayor a 44 mmHg.

Respuesta clínica de pacientes con HAP y ES al tratamiento con sildenafil y TC6M: se midieron los valores de PSAP pretratamiento luego del test de caminata de 6 minutos (TC6M 1) y luego del tratamiento con sildenafil (TC6M 2), mismos que se incluyen en la **tabla 1**. En el grupo sometido a tratamiento, se determinó en 9 pacientes mejoría de la PSAP y en 3 pacientes disminución de su funcionalidad (p=0,06). En el grupo control no se registraron modificaciones (p=0,75).

El análisis lineal de regresión, previo la confección de la correspondiente nube de puntos se expresó un efecto de tratamiento con mejoría de 40 metros en el TC6M (llave roja), diferencia de las intercepciones de ambas líneas de regresión (línea negra pre-tratamiento – línea verde post-tratamiento) en el punto de corte (línea morada), con pendientes de regresión paralelas (**Figura 1**).

Tabla 1. Respuesta Test Caminata 6 minutos, (TC6M), al tratamiento con sildenafil.

Grupo tratamiento					Grupo control				
Ac	HC	EDAD	TC6M 1	TC6M 2	Ac	HC	EDAD	TC6M 1	TC6M 2
ANA	383682	46 A	351	88	SCL70	809742	33 A	427	428
ACA	609111	73 A	363	482	SCL70	783772	59 A	384	387
ACA	653037	64 A	326	480	ACA	60893	64 A	391	390
ACA	968437	74 A	185	225,5	ANA	917259	65 A	372	374
ANA	25643	73 A	329	331	ANA	930072	48 A	469	469
ACA	140576	57 A	335	352	ACA	1168172	46 A	505	506
ANA	326431	49 A	186	285	ACA	52802	58 A	440	438
SCL70	875735	56 A	425	440,5	ANA	578494	66 A	192	198
ANA	124772	58 A	356	393	SCL70	983130	60 A	347	345
ACA	585296	73 A	382,5	372	ACA	468654	43 A	605	603
ACA	382469	62 A	408,5	332	ACA	1021892	69 A	369	365
SCL70	580992	41 A	310,5	358	ACA	479069	53 A	375	376

Fuente y elaboración: autores

Figura 1. Regresión lineal de valores de PSAP en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y esclerosis múltiple sometidos al test de caminata por 6 minutos, pre y post tratamiento con sildenafil, HCAM, marzo 2014 a enero 2015.

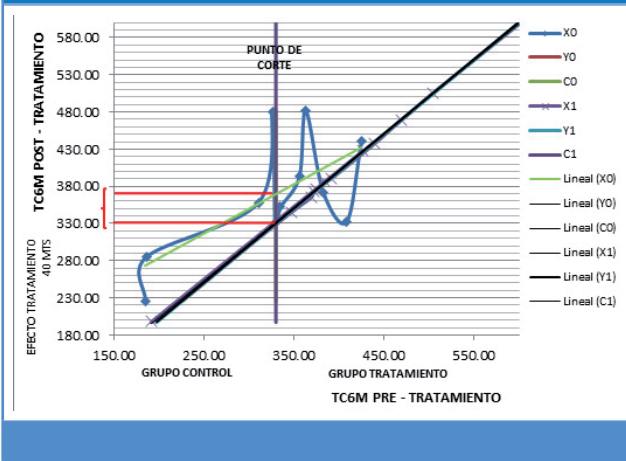
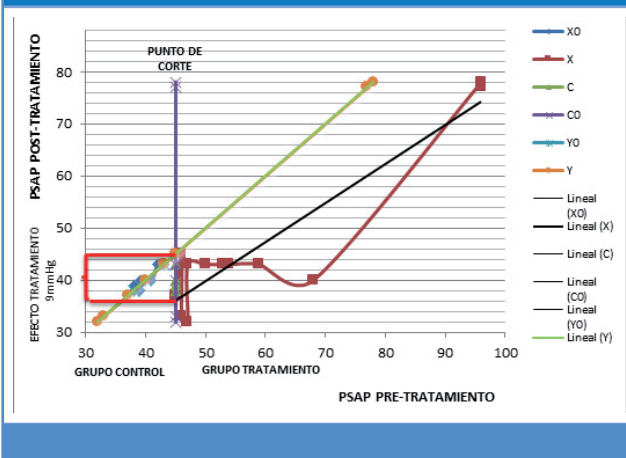


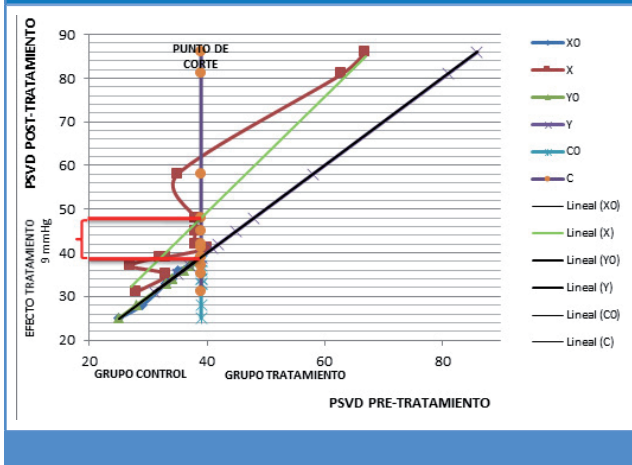
Figura 2. Regresión lineal de valores de PSAP en pacientes con HAP y ES, pre y post tratamiento con sildenafil, HCAM, marzo 2014 a enero 2015



Respuesta ecocardiográfica y PASAP: en los pacientes con HAP y ES, al comparar los valores de PASAP pre tratamiento (PASAP 1) y post tratamiento (PASAP 2) se observó en todos los pacientes descenso de las cifras de PSAP ($p=0,0001$) mientras que en el grupo control no existió cambios ($p=0,67$) (ver **tabla 2**).

Según el análisis lineal de regresión, previa a la confección de la correspondiente nube de puntos se expresó un efecto neto del tratamiento de 9 mmHg sobre la presión sistólica arterial pulmonar (llave roja), una diferencia de las intercepciones de ambas líneas de regresión (línea negra pre-tratamiento – línea verde post-tratamiento) en el punto de corte (línea morada) con pendientes de regresión paralelas (**figura 2**).

Figura 3. Regresión lineal de valores de PSVD en pacientes con HAP y ES, pre y post tratamiento con sildenafil, HCAM, marzo 2014 a enero 2015.



Respuesta ecocardiográfica y presión sistólica ventrículo derecho (PSVD): los valores pre tratamiento (PSVD 1) y post tratamiento (PSVD 2) registraron en todos los pacientes ($n=12$) un descenso de las cifras de PSVD ($p=0,001$); en el grupo control no se observaron modificaciones ($p=0,58$) (ver **tabla 3**). El análisis lineal de regresión, previa la confección de la nube de puntos traduce un efecto neto del tratamiento sobre la PSVD de de 9 mmHg (llave roja), diferencia de las intercepciones de ambas líneas de regresión (línea negra pre-tratamiento–línea verde post-tratamiento) en el punto de corte (línea morada), con pendientes de regresión paralelas (**figura 3**).

Respuesta ecocardiográfica y diámetro diastólico ventrículo derecho (DDVD): los valores pre tratamiento (DDVD 1) y post tratamiento (DDVD 2) no registraron cambios significativos ($p=0,67$), similar a lo observado en el grupo control (ver **tabla 4**). La regresión lineal no evidencia efecto del tratamiento sobre el diámetro diastólico ventricular derecho, al registrar pendientes de regresión sobrepuestas.

Respuesta ecocardiográfica de excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE): los valores pre tratamiento (TAPSE 1) y post tratamiento (TAPSE 2) no sufrieron cambios significativos ($p=0,15$) (ver **tabla 5**). El análisis lineal de regresión permite colegir que el tratamiento redujo 0,3 mm la excursión sistólica en el plano anular tricuspídeo con pendientes de regresión discretamente separadas.

Respuesta ecocardiográfica en el área

Tabla 2. Respuesta de la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) al tratamiento con sildenafil.

Grupo tratamiento						Grupo control				
Ac	HC	EDAD	PSAP 1	PSAP 2		Ac	HC	EDAD	PSAP 1	PSAP 2
ANA	383682	46 A	96	77		SCL70	809742	33 A	43	43
ACA	609111	73 A	96	78		SCL70	783772	59 A	43	43
ACA	653037	64 A	68	40		ACA	60893	64 A	43	43
ACA	968437	74 A	59	43		ANA	917259	65 A	42	43
ANA	25643	73 A	54	43		ANA	930072	48 A	41	40
ACA	140576	57 A	53	43		ACA	1168172	46 A	39	40
ANA	326431	49 A	50	43		ACA	52802	58 A	39	38
SCL70	875735	56 A	47	43		ANA	578494	66 A	39	39
ANA	124772	58 A	47	32		SCL70	983130	60 A	38	39
ACA	585296	73 A	46	33		ACA	468654	43 A	38	38
ACA	382469	62 A	46	45		ACA	1021892	69 A	38	38
SCL70	580992	41 A	45	37		ACA	479069	53 A	38	38

Fuente y elaboración: autores

Tabla 3. Respuesta Presión sistólica ventrículo derecho, (PSVD), al tratamiento con sildenafil

Grupo tratamiento						Grupo control				
Ac	HC	EDAD	PSVD 1	PSVD 2		Ac	HC	EDAD	PSVD 1	PSVD 2
ANA	383682	46 A	86	67		SCL70	809742	33 A	25	25
ACA	609111	73 A	81	63		SCL70	783772	59 A	38	38
ACA	653037	64 A	58	35		ACA	60893	64 A	38	38
ACA	968437	74 A	45	38		ANA	917259	65 A	37	37
ANA	25643	73 A	39	33		ANA	930072	48 A	36	35
ACA	140576	57 A	48	38		ACA	1168172	46 A	34	34
ANA	326431	49 A	35	33		ACA	52802	58 A	34	33
SCL70	875735	56 A	42	38		ANA	578494	66 A	34	34
ANA	124772	58 A	37	27		SCL70	983130	60 A	33	33
ACA	585296	73 A	31	28		ACA	468654	43 A	33	33
ACA	382469	62 A	41	40		ACA	1021892	69 A	33	33
SCL70	580992	41 A	39	32		ACA	479069	53 A	28	29

Fuente y elaboración: autores

auricular derecha (AAD): los valores del área auricular derecha no sufrieron cambios significativos en cm² luego de la administración de sildenafil (ver tabla valores pre tratamiento AAD1 y post tratamiento AAD2) ($p=0,33$) (ver **tabla 6**). El análisis lineal de regresión ratifica que el uso de sildenafil no tiene efecto sobre el tamaño del área auricular derecha, al registrarse pendientes de regresión sobrepuestas.

Discusión

La principal limitación del estudio fue el limitado número de pacientes participantes si se considera el número de individuos con diagnóstico de esclerosis sistémica.

La ecocardiografía es una herramienta útil y no invasiva en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con HAP. Se aclara que el

Tabla 4. Respuesta del diámetro diastólico ventrículo derecho (DDVD) al tratamiento con sildenafil.

Grupo tratamiento					Grupo control				
Ac	HC	EDAD	DDVD 1	DDVD 2	Ac	HC	EDAD	DDVD 1	DDVD 2
ANA	383682	46 A	49	50	SCL70	809742	33 A	28	28
ACA	609111	73 A	42	39	SCL70	783772	59 A	29	29
ACA	653037	64 A	42	39	ACA	60893	64 A	25	25
ACA	968437	74 A	38	35	ANA	917259	65 A	28	28
ANA	25643	73 A	31	30	ANA	930072	48 A	28	27
ACA	140576	57 A	31	38	ACA	1168172	46 A	27	27
ANA	326431	49 A	30	30	ACA	52802	58 A	27	27
SCL70	875735	56 A	32	31	ANA	578494	66 A	26	28
ANA	124772	58 A	32	31	SCL70	983130	60 A	28	28
ACA	585296	73 A	26	26	ACA	468654	43 A	28	28
ACA	382469	62 A	29	29	ACA	1021892	69 A	28	28
SCL70	580992	41 A	27	27	ACA	479069	53 A	27	27

Fuente y elaboración: autores

Tabla 5. Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) luego del tratamiento con sildenafil.

Grupo tratamiento					Grupo control				
Ac	HC	EDAD	TAPSE 1	TAPSE 2	Ac	HC	EDAD	TAPSE 1	TAPSE 2
ANA	383682	46 A	13	14	SCL70	809742	33 A	17	17
ACA	609111	73 A	20	21	SCL70	783772	59 A	19	19
ACA	653037	64 A	22	23	ACA	60893	64 A	18	18
ACA	968437	74 A	19	19	ANA	917259	65 A	19	18
ANA	25643	73 A	18	19	ANA	930072	48 A	20	20
ACA	140576	57 A	16	16	ACA	1168172	46 A	20	20
ANA	326431	49 A	14	16	ACA	52802	58 A	18	18
SCL70	875735	56 A	20	21	ANA	578494	66 A	16	16
ANA	124772	58 A	12	11	SCL70	983130	60 A	18	18
ACA	585296	73 A	20	18	ACA	468654	43 A	21	21
ACA	382469	62 A	18	22	ACA	1021892	69 A	23	23
SCL70	580992	41 A	18	18	ACA	479069	53 A	20	20

Fuente y elaboración: autores

diagnóstico definitivo se sustentará en un estudio hemodinámico mediante cateterismo cardiaco derecho. Mediante este procedimiento no invasivo se determinó la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar, la cual guarda concordancia con otros estudios similares, sin embargo, al considerar los diferentes puntos de corte, existen variaciones importantes en el valor referencial de la presión sistólica arterial pulmonar para ser considerada como hipertensión, de tal forma que algunos estudios determinan como hipertensión arterial pulmonar a la PSAP superior a 34 mmHg y otros sobre 44 mmHg.

El tratamiento farmacológico de la HAP en pacientes con ES mediante sildenafil, sumado

a la positiva respuesta a la capacidad para realizar ejercicio se demostró por la tolerancia a la actividad física que traduce eficacia del tratamiento con sildenafil, pese a la existencia de morbilidad osteoarticular en algunos pacientes. Los cambios ecocardiográficos luego del tratamiento, tanto de la PSAP y PSVD, denota una adecuada respuesta inicial a los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, lo que permite anticipar una mejor sobrevida a mediano y largo plazo, sin embargo, las variables funcionales pronósticas como es el diámetro diastólico del ventrículo derecho, área auricular derecha y tiempo de excursión sistólica del plano anular tricuspídeo, no evidencian cambios a corto plazo. Estos parámetros funcionales podrían evidenciar

Tabla 6. Respuesta del área de la aurícula derecha (AAD) al tratamiento con sildenafil.

Grupo tratamiento						Grupo control				
Ac	HC	EDAD	AAD 1	AAD 2		Ac	HC	EDAD	AAD 1	AAD 2
ANA	383682	46 A	41	41		SCL70	809742	33 A	15	15
ACA	609111	73 A	28	28		SCL70	783772	59 A	16	16
ACA	653037	64 A	24	24		ACA	60893	64 A	16	16
ACA	968437	74 A	21	21		ANA	917259	65 A	18	18
ANA	25643	73 A	31	31		ANA	930072	48 A	15	15
ACA	140576	57 A	19	19		ACA	1168172	46 A	16	16
ANA	326431	49 A	18	18		ACA	52802	58 A	16	16
SCL70	875735	56 A	18	18		ANA	578494	66 A	16	16
ANA	124772	58 A	25	25		SCL70	983130	60 A	15	15
ACA	585296	73 A	18	18		ACA	468654	43 A	16	16
ACA	382469	62 A	17	17		ACA	1021892	69 A	16	16
SCL70	580992	41 A	17	16		ACA	479069	53 A	16	16

Fuente y elaboración: autores

modificaciones si se mantiene la terapia al conocer que el origen de la HAP está relacionado con la ES, enfermedad de base. Por lo tanto, existe una indicación absoluta de tratamiento farmacológico a base de análogos de las prostaglandinas, antagonistas de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

En conclusión el tratamiento con sildenafil en pacientes con HAP y ES presentaron cambios clínicos y ecocardiográficos estadísticamente significativos. Será necesario complementar con otros estudios que incremente el número de pacientes sometidos al mismo esquema terapéutico y establecer diferencias poblacionales en relación a las dosis, fármacos, combinaciones farmacológicas y vigilancia

a largo plazo, etc., complementado con el manejo multidisciplinario por los servicios de Reumatología, Cardiología, Neumología, Medicina Interna, entre otros, a fin de garantizar el adecuado manejo de esta enfermedad autoinmune que cursa con afectación sistémica.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores.

Referencias:

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 30:493–2537.
2. Galiè N, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardio* 2009; 62(12):1464.
3. Le Pavéc J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun P. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1285–1293.
4. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088-1093.
5. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuficiencia cardiaca*. 2011; 6(1).
6. Johnson S, Granton J. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur Respir Rev* 2011; 20:122,277–286.
7. Blanco I, Barberá J. Abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con hipertensión pulmonar *Jano*. 1.717. 27-32.
8. Saavedra L, Arteta F, Guzmán S, Vergara G, Olivares D. Revisión contemporánea: hipertensión pulmonar. *Avances Cardiol* 2009; 29(2):165-178.
9. Sánchez Román J, Castillo Palma M, García Hernández F. *Esclerosis sistémica. Enfermedades autoinmunes sistémicas*. 1ed. Sevilla: Coria Gráfica. 2010.
10. Humbert M. Improving survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:218-220.
11. O Kowal-Bielecka, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620–628.
12. Quintana M, Iglesias A, Restrepo J. Tratamiento de esclerosis sistémica. Evidencia actual. *Revista Colombiana de Reumatología* 2005; 12(4):350-361.
13. Riemekasten G, Underko C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45:49–51.
14. Sánchez J, Castillo M, García F, González R, Ocaña C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia. *Insuficiencia cardiaca* 2012; 7(1):.

Lactancia exclusiva y prevención de enfermedad alérgica durante los primeros 36 meses de vida

Marcelo Echeverría ¹, Felipe Echeverría ²

1 Facultad Ciencia Médicas, Universidad Central del Ecuador

2 Colegio de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad San Francisco de Quito

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 34-41

Resumen

Objetivo: investigar la posible diferencia en la prevalencia de síntomas alérgicos en niños nacidos por cesárea versus niños nacidos por parto vaginal.

Métodos: estudio transversal, se incluyeron 27 niños, 15 nacidos por cesárea y 12 por parto vaginal. Se establecieron parámetros clínicos de enfermedad alérgica (sibilancias, tos, congestión nasal, escozor nasal, prurito ocular, inyección conjuntival, estornudos, urticaria y eczema), reportados por los padres.

Resultados: predominan signos y síntomas de enfermedad alérgica en niños nacidos por cesárea, en especial tos (80%), estornudos (60%), congestión nasal (27%). Niños nacidos por cesárea tienen un riesgo significativamente mayor respecto a nacidos por parto vaginal de presentar tos (OR: 12), congestión nasal (OR: 6) y estornudos (OR: 7,5). Se observó una asociación inversa entre el desarrollo de la congestión nasal y la lactancia materna exclusiva (OR: 0,11).

Conclusión: el mecanismo del parto condiciona la presencia de síntomas alérgicos (tos, congestión nasal y estornudos); la lactancia materna exclusiva, confiere un efecto protector contra la congestión nasal.

Palabras clave: cesárea; parto vaginal; alergia; lactancia materna; complicaciones.

Breastfeeding and prevention of allergic disease during the first 36 months of life

Abstract

Aim: to evaluate the possible difference in prevalence of allergic disease symptoms in children born by C-section compared with children born by vaginal delivery.

Methods: Cross-Sectional study. 27 Children (15 born by C-Section and 12 by vaginal delivery) were included. Children with symptoms consistent with allergic disease (wheezing, cough, nasal congestion, nasal itching, eye pruritus, conjunctival injection, sneezing, hives and eczema) were recorded as such by their guardian parent in the survey.

Results: 80% of the children born by C-section (CS) and 25% of children born by vaginal delivery (VD) had a diagnosis of cough. Sneezing was found in 60% of those born by CS and 17% of those born by VD. Nasal congestion presented in 27% of children born by CS and in 8% of children born by VD (Table 1). Kids born by CS had a significantly higher risk than those born by VD of presenting with cough (OR: 12), nasal congestion (OR: 6) and sneezing (OR: 7.5). A reverse association was observed between the development of nasal congestion and exclusive breastfeeding (OR: 0.11). Finally, we found a statistically significant relationship between the earlier development of sneezing (mean difference: 31.60) and nasal congestion (mean difference: 16.70) in those born by CS.

Conclusion: mode of delivery affected significantly the prevalence allergic symptoms (cough, nasal congestion and sneezing). Exclusive breastfeeding was found to be protective against nasal congestion. Mode of delivery was also associated with an earlier development of sneezing and nasal congestion.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: cesarean section; vaginal delivery; alergia; breastfeeding; complications.

Correspondencia: Marcelo Echeverría • Hospital Metropolitano, calle San Gabriel y Nicolás Arteta Ed. Torre Médica II, consultorio 311 • Quito, Ecuador. • marceloorl@hotmail.com

Recibido: 15/01/14 • Aceptado: 17/03/14

Introducción

El aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas observado en los últimos años, no ha sido esclarecido en su totalidad. Una posible explicación apunta a la relación entre el incremento del número de casos de alergia y los cambios en las prácticas obstétricas, en particular, el incremento de cesáreas en los últimos 25 años¹. Se reporta que la flora intestinal difiere en neonatos nacidos por cesárea de aquellos nacidos por parto vaginal², lo que sugiere que el cambio en la flora bacteriana comensal es, en parte, causa del incremento de la incidencia de enfermedades alérgicas. La cesárea como procedimiento de parto más estudiado, se la asocia con el asma y alergia en varios estudios. Xu y colaboradores⁴ reportaron el OR más alto hasta la fecha (OR 3,23 IC 1,53-6,80), mientras otros estudios realizados en grupos poblacionales más grandes⁵⁻⁷ no permitieron replicar este hallazgo.

Se presenta los resultados de un estudio poblacional transversal realizado en población pediátrica del norte de la ciudad de Quito, a fin de determinar asociación entre el mecanismo de parto y desarrollo de enfermedad alérgica durante los primeros 36 meses de vida.

Sujetos y métodos

Mediante una encuesta transversal se identificaron síntomas de enfermedad alérgica (sibilancias, tos, congestión nasal, prurito nasal, prurito ocular, inyección conjuntival, estornudos, urticaria y eccema) y su asociación con el tipo de parto. La encuesta fue auto llenada por los progenitores de niños que asisten al Centro Infantil de Colores (Solca, Quito, Ecuador), procedentes del área urbana con inserción social baja. La encuesta se basó en el cuestionario estandarizado de la calidad de vida en asma pediátrico (PAQLQ)³, a la que se complementó con preguntas relacionadas a datos demográficos, paridad materna y tipo de alimentación durante el primer año de vida (período postneonatal). Treinta y dos padres de familia respondieron a la encuesta. Cinco encuestas evidenciaron incorrección en el llenado o se detectaron criterios de exclusión (desconocer el mecanismo del parto, desconocer el tipo de alimentación durante el primer año de vida, niños bajo tratamiento con corticoesteroides y niños con edad superior a 36

meses), por lo que fueron descartadas. El análisis consideró veintisiete encuestas.

Ética: los sujetos del estudio no fueron expuestos a procedimientos diagnósticos u otras intervenciones médicas. Se solicitó el permiso paterno y se garantizó el anonimato de los datos recogidos en los cuestionarios.

Valoración de alergia: se recopiló información sobre la fecha de ocurrencia del primer episodio de síntomas característicos de la enfermedad alérgica y los subsiguientes, durante los primeros 36 meses de vida. Para mayor información sobre la definición exacta de las variables dependientes, referirse al **Anexo I**. La lactancia (variable independiente) se definió como lactancia exclusiva durante los seis primeros meses de vida, en comparación con su ausencia.

Posibles variables de confusión: a partir del cuestionario, se extrajo información sobre sexo, educación, estado civil y estatus socio-económico de la persona que completó el cuestionario, número de hijos y el término en el cual nació su último hijo.

Análisis estadístico: mediante regresión logística, se calculó la posible relación entre el tipo de parto (cesárea versus parto vaginal) y la probabilidad de presentar síntomas de enfermedad alérgica. A continuación, se ajustó el resultado para la lactancia exclusiva. Un segundo modelo de regresión logística calculó el efecto de la lactancia materna en la prevención del desarrollo de síntomas de enfermedad alérgica, ajustada al el tipo de parto. Finalmente, mediante la prueba T de student exploró la relación existente entre el tipo de parto y el desarrollo prematuro de síntomas de enfermedad alérgica. Todos los valores p se definieron como significativos al ser menores a 0,05. El análisis estadístico usó el programa SPSS Statistics versión 21 para Windows.

Resultados

El síntoma de enfermedad alérgica más usual en menores de 36 meses es la tos, con una prevalencia del 80% en nacidos por cesárea y 25% en nacidos por parto vaginal PV, seguido de estornudos (C 60% y PV 17%), congestión nasal (C 33%, PV 25%) y prurito nasal (C 27%, PV 8) (ver **tabla 1**). En el grupo nacidos por cesárea se reporta un menor tiempo de lactancia

materna exclusiva en comparación con el grupo de nacidos mediante parto vaginal (60% versus 100%) sumado a la mayor prevalencia de prematuridad en el grupo de nacimientos por cesárea (27%) comparado con los nacimientos por parto normal (9%).

Tabla 1. Relación entre tipo de parto y síntomas de enfermedad alérgica durante los primeros 36 meses de vida.

	Parto vaginal	Cesárea
N	12	15
Lactancia exclusiva (6 meses)	12 (100%)	9 (60%)
Duración lactancia		
2 a 4 meses	0 (0%)	1 (6%)
5 a 6 meses	1 (8%)	5 (34%)
Más de 6 meses	11 (92%)	9 (60%)
Edad gestacional*		
Pre término	1 (9%)	4 (27%)
A término	10 (91%)	11 (73%)
Síntomas		
Sibilancias	0 (0%)	3 (20%)
Tos	3 (25%)	12 (80%)
Congestión nasal	3 (25%)	10 (33%)
Prurito nasal	1 (8%)	4 (27%)
Prurito ocular	1 (8%)	3 (20%)
Inyección conjuntival	1 (8%)	2 (13%)
Estornudos	2 (17%)	9 (60%)
Urticaria	2 (17%)	4 (27%)
Eccema	0 (0%)	1 (7%)

*el cálculo de frecuencia se realizó con N = 26

Fuente. Encuesta
Elaboración. Autores

Se encontró asociación estadística significativa entre el tipo de parto y desarrollo de tos (OR: 12, IC 1,95-73,97, $p=0,01$), de congestión nasal (OR 6, IC 1,11-32,55, $p=0,04$) y presencia de estornudos (OR 7,5, IC 1,20-47,05, $p=0,03$) en el grupo de menores de 36 meses nacidos por cesárea respecto a nacidos por parto normal (ver **tabla 2**). En el resto de variables dependientes, no existe asociación estadística significativa entre la presencia de signos/síntomas y el tipo de parto. Al relacionar síntomas alérgicos con lactancia exclusiva, las asociaciones estadísticas previamente significativas dejaron de serlo, confiriendo un factor protector a la lactancia exclusiva sobre el desarrollo de tos, congestión nasal y estornudos.

Al determinar la protección que confiere la lactancia en la génesis de la enfermedad alérgica, se encontró una asociación de protección para el prurito nasal exclusivamente (OR 0,11, IC 0,01-0,92 y $p=0,04$) (ver **tabla 3**). El resto de variables dependientes, no evidencian asociación estadística significativa de un rol de protección conferida por la lactancia materna exclusiva. Un odds ratio <1 se determinó en el desarrollo de congestión nasal, prurito ocular, inyección conjuntival, estornudos y urticaria mientras que un OR igual o mayor a 1 en la asociación lactancia materna y desarrollo de sibilancias, tos y eccema. Al ajustar la relación lactancia materna, tipo de parto y desarrollo de síntomas/signos de alergia, no existe asociación estadística, lo que permite aseverar que el parto por cesárea es un factor de riesgo para desarrollar prurito nasal.

Mediante el modelo T de Student, se evaluó la asociación entre el tipo de parto y el tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento y la presentación del primer episodio alérgico; para el análisis se consideraron las tres variables estadísticamente significativas (tos, congestión nasal y estornudos). Respecto al tipo de parto e inicio temprano de estornudos, se determina una diferencia promedio de 31,60 (IC 23,97-39,23, $p < 0,001$) y en relación a la congestión nasal, la diferencia promedio fue 16,70 (IC 2,45-30,95, $p=0,026$). En cuanto a la tos, no se encontró significancia estadística para la presentación temprana de este síntoma en nacidos por cesárea comparado con el grupo de niños nacidos por parto normal (diferencia promedio de 10,55, IC -6,94-28,03, $p=0,211$).

Discusión

En este estudio, los niños menores de 36 meses nacidos por cesárea tienen un riesgo significativamente mayor que los niños nacidos por parto vaginal de presentar episodios de tos, congestión nasal y estornudos. Una asociación inversa se observó en el desarrollo de prurito nasal y lactancia exclusiva en los primeros seis meses de vida. Finalmente, se observó una asociación significativa entre la aparición precoz más temprana de estornudos y congestión nasal en niños nacidos por cesárea. Un número limitado de estudios reportan el papel que tiene el tipo de parto en el desarrollo de enfermedades alérgicas, con resultados contradictorio atribuyéndose esta

Tabla 2. Asociación entre tipo de parto y desarrollo de condiciones alérgicas durante los primeros 36 meses de vida.

Síntomas	Asociación no ajustada		Asociación ajustada por lactancia materna exclusiva	
	OR, (95% IC)	Valor p	OR, (95% IC)	Valor p
Sibilancias	1, (0, ∞)	1	1 (0-∞)	1
Tos	12, (1,95-73,97)	0,01*	6 (0,90-40,31)	0,07
Congestión Nasal	6 (1,11-32,55)	0,04*	3,75 (0,59-23,94)	0,16
Prurito Nasal	4 (0,38-41,74)	0,25	1,38 (0,7-25,43)	0,83
Prurito Ocular	2,75 (0,25-30,51)	0,41	1,38 (0,7-25,43)	0,83
Inyección Conjuntival	1,69 (0,14-21,27)	0,68	1,38 (0,7-25,43)	0,83
Estornudos	7,5 (1,20-47,05)	0,03*	6,25 (0,84-46,57)	0,07
Urticaria	1,81 (0,27-12,17)	0,54	1,43 (0,16-12,70)	0,75
Eccema	1 (0-∞)	1	1 (0-∞)	1

Fuente. Encuesta
Elaboración. Autores

Tabla 3. Asociación entre lactancia exclusiva y desarrollo de condiciones alérgicas durante los primeros 36 meses de vida.

Lactancia exclusiva (primeros 6 meses)	Asociación o ajustada		Asociación ajustada por tipo de parto	
	OR, (95% IC)	Valor p	OR, (95% IC)	Valor p
Sibilancias	1 (0-∞)	1	1 (0-∞)	1
Tos	1 (0-∞)	1	1 (0-∞)	1
Congestión Nasal	0,12 (0,01-1,25)	0,07	0,25 (0,02-3,10)	0,28
Prurito Nasal	0,11 (0,01-0,92)	0,04*	0,12 (0,01-1,72)	0,12
Prurito Ocular	0,21 (0,02-1,97)	0,41	0,25 (0,02-3,66)	0,31
Inyección Conjuntival	0,53 (0,04-7,05)	0,63	0,63 (0,03-12,41)	0,76
Estornudos	0,25 (0,04-1,71)	0,16	0,63 (0,07-5,35)	0,69
Urticaria	0,47 (0,06-3,54)	0,46	0,57 (0,06-5,78)	0,64
Eccema	1 (0-∞)	1	1 (0-∞)	1

Fuente. Encuesta
Elaboración. Autores

Tabla 4. Asociación entre tipo de parto y desarrollo temprano de condiciones alérgicas durante los primeros 36 meses de vida.

	Tipo de Parto	n	Promedio (en meses)	Valor p	Diferencia promedio (IC 95%)
Desarrollo de estornudos	Vaginal	1	36	<0,001*	31,60 (23,97-39,23)
	Cesárea	5	4,40		
Desarrollo de congestión Nasal	Vaginal	2	24	0,026*	16,70 (2,45-30,95)
	Cesárea	10	7,30		
Desarrollo de tos	Vaginal	2	24	0,211	10,55 (-6,94-28,03)
	Cesárea	11	13,45		

Fuente. Encuesta
Elaboración. Autores

variabilidad, en parte, a los métodos utilizados, diferencias en el tiempo de seguimiento e inconsistencia en la definición de variables dependientes. La cesárea es la forma de parto más estudiada y se la asocia con la presentación de asma y alergia en varios estudios. El estudio realizado por Xu y colaboradores⁴ reportaron el OR más grande hasta la fecha (OR 3,23, IC 1,53- 6,80) considerando la susceptibilidad por el sesgo en la selección de los sujetos; otros estudios realizados con un mayor número de individuos⁵⁻⁷, no confirmaron los hallazgos de Xu.

Se plantean dos posibles hipótesis que expliquen los resultados obtenidos en este estudio; una hipótesis versa sobre la composición de la flora intestinal que se establece durante la infancia y se mantiene relativamente estable durante la edad adulta⁸. El parto vaginal permite la primera colonización del intestino con bacterias vaginales maternas, mientras que la cesárea priva de esta exposición natural por lo que, niños nacidos mediante cesárea, exhiben una diferente flora intestinal². Bajo esta premisa, se sugiere que diversa composición de flora desempeñaría un rol importante en la inducción de la tolerancia normal, así como en el desarrollo y homeostasis del sistema inmune⁹. Por lo tanto, al existir una diferente composición de la flora intestinal en niños nacidos por cesárea, este factor aumenta la susceptibilidad de presentar condiciones atópicas⁹. Los resultados del presente estudio encajan con esta hipótesis. En primer lugar, el parto por cesárea se asoció al mayor riesgo de desarrollar tos, congestión nasal y estornudos (síntomas de enfermedad alérgica); en segundo lugar, la cesárea se asoció al con el inicio más temprano de estornudos y congestión nasal.

La segunda hipótesis se refiere estrictamente a las asociaciones entre la cesárea y el aumento del riesgo de presentar asma, debido a morbilidad respiratoria neonatal (en particular la taquipnea transitoria del neonato TTN y el síndrome de distrés respiratorio RDS)¹⁰, que no fue considerada en este estudio y por ende no es factible atribuir la presencia de síntomas alérgicos a una patología respiratoria neonatal previa.

Se declaran algunas limitaciones en el presente estudio que deben ser enunciadas al interpretar los resultados: el número bajo de sujetos incluidos en el estudio redujo la potencia de los resultados, patente en algunos síntomas que no fueron estadísticamente significativos pese a existir una

tendencia. Al bajo número de sujetos estudiados se suma el uso de una encuesta como método de recolección de datos en lugar de registros médicos, es a criterio de los autores la principal debilidad de este estudio, ya que un expediente clínico expone datos clínicos con mayor precisión. Los progenitores, pueden recordar con fidelidad el tipo de parto y la duración tanto del embarazo y la lactancia. Un factor de seguridad fue el mecanismo de recolección de datos, directamente del encuestado, bajo supervisión directa de los investigadores, garantizando que estén adecuadamente diligenciados y completos, situación que mejoró la calidad de los datos y redujo el sesgo por inadecuada interpretación de preguntas. De esta forma se garantizó que los datos recogidos no se afecten por el sesgo derivado del recuerdo. Además, el cuestionario fue el único método viable para obtener información relevante de un grupo de población relativamente grande.

La variable independiente y varias dependientes que describen los síntomas de enfermedad alérgica y duración de la lactancia materna, en ocasiones, no están disponibles en todos los registros médicos. Una falencia del cuestionario fue la falta de recolección de un dato demográfico importante para el ajuste estadístico, el sexo del niño al cual hacía referencia la persona encuestada. Sin embargo, Mallen y colaboradores en el año 2008¹², no encontraron diferencia en la significación estadística al ajustar al sexo del infante el tipo de parto y el desarrollo de asma y/o alergia.

El cuestionario no consideró en el parto por cesárea el motivo del procedimiento (electiva o de emergencia) y para el parto vaginal el uso de fórceps o extracción por vacío. En general, los fórceps se utilizan eventualmente¹¹ por lo que, es poco probable, su uso en el grupo bajo estudio (< 0,1%); además, las estadísticas señalan que el 6,5% de partos son asistidos por extracción al vacío. Sobre las cesáreas, el 32% son electivas y en el 12,8% se las realizan por emergencia¹², de tal forma que, cualquier análisis basado en estas definiciones más minuciosas de los mecanismos de parto, incluso si estuviesen disponibles, provocarían mayor imprecisión en la estimación e intervalos de confianza más amplios.

A primera vista, da la impresión que la muestra del presente estudio no es representativa de la población ecuatoriana dada la alta

frecuencia de partos por cesárea (60%) versus partos normales (44.8%) que podría afectar la asociación estadística¹¹. Aun así, considerando cambios de la práctica obstétrica con un evidente y continuo aumento de la frecuencia de cesáreas electivas y el incremento de la prevalencia de enfermedades alérgicas¹³, los resultados que se exponen revisten importancia para la realidad ecuatoriana.

Es necesario resaltar que el presente estudio posee fortalezas a ser resaltadas, como ser el primer estudio realizado en Ecuador que utiliza un método estandarizado (formato de encuesta PAQLQ validado previamente en español) para medir las variables dependientes del estudio (presencia/ausencia de síntomas de enfermedad alérgica) y el tipo de análisis ajustado mediante regresión logística que positivamente reforzó los hallazgos de pruebas estadísticas iniciales no ajustadas.

Conclusiones

El estudio demostró asociación estadística entre la presencia, en algunos temprana, de síntomas de enfermedad alérgica (tos, congestión nasal y estornudos) y el tipo de parto (vía cesárea) comparado con el grupo de nacidos por parto vaginal; se evidenció además, un efecto

protector para el desarrollo de prurito nasal asociado a lactancia exclusiva.

El aumento de la prevalencia de asma y otros trastornos alérgicos observada en las últimas dos décadas, como fenómeno ha sido documentado¹³ sin ser totalmente explicado, lo que amerita profundizar la investigación.

Agradecimiento

Los autores reconocen el trabajo del personal docente y administrativo del Centro Infantil de Colores por su activa participación durante el trabajo de campo. Un agradecimiento especial merece la magister en salud pública, doctora Gabriela Bustamante, por su ayuda en el diseño del estudio y valiosos comentarios durante la construcción del documento.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

- Clark SL, Belfort MA, Hankins GDV, Meyers JA, Houser FM: Variation in the rates of operative delivery in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6):526.
- Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-9.
- Tauler E. et al.: The spanish version of the Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ): metric characteristics and equivalence with the original version. 2001 NOMBRE DE LA REVISTA 10(1):81-91
- Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelin MR: Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:732-733.
- Maitra A, Sheriff A, Strachan D, ALSPAC study Team, Henderson J: Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exper Allergy* 2004; 34:1349-1355.
- McKeever T, Lewis S, Smith C, Hubbard R: Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:800-802.
- Werner A, Ramlau-Hansen C, Jeppesen S, Thulstrup A, Olsen J: Caesarean section and the risk of developing asthma in the offspring. *Acta Paediatrica* 2006; 96:595-596.
- Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E: Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004; 53:1388-9.
- Bjorksten B: Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 25:257-70.
- Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R: Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2004; 89:956-60.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC: Estadísticas Oficiales del INEC. Disponible en www.inec.gob.ec/estadisticas_sociales/Cam_Egre.../01_Tabulados.xls (acceso el 9 de Mayo, 2015).
- Mallen CD, et al: Birth-related exposures and asthma and allergy in adulthood: a population-based cross-sectional study of young adults in North Staffordshire. *Journal of Asthma* 2008; 45:309-312.
- vonMutius E: The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exper Allergy* 1998; 28(5):45-49.

Anexo 1.

ANEXO 1. Cuestionario utilizado para la recolección de datos en el estudio sobre lactancia y alergia

1. Fecha:	
2. Edad:	
3. Sexo:	a. Femenino b. Masculino
4. Estado Civil	a. Soltera b. Casada c. Divorciada d. Viuda e. Unión Libre
5. Nivel de educación	a. Primaria b. Intermedia c. Secundaria d. Universitaria e. Postgrado
6. ¿Tiene Usted actualmente un empleo?	a. Si b. No
7. ¿Es Usted un Profesional de la Salud?	a. Si b. No
8. ¿Tiene usted empleada doméstica?	a. Si b. No
9. ¿Cuántos hijos tiene?	
10. ¿Tuvieron sus hijos lactancia?	a. Si b. No ¿Cuántos?
Responda las siguientes preguntas solamente para su último hijo/a	
11. Su parto fue:	a. Normal (vaginal) b. Cesárea
12. Su bebé nació	a. A término (37-40 semanas) b. Pre término (prematureo; 27 – 37 semanas) c. Post término (de las 41 semanas en adelante)
13. ¿En qué tiempo recibieron el alta, usted y su hijo/a?	a. A las 24 horas (1 día) b. A las 42 horas (2 días) c. A las 72 horas (3 días) d. Después de las 72 horas
14. ¿Cuándo decidió dar de lactar?	a. Antes del parto b. Después del Parto
15. ¿Cuán rápido después del nacimiento lactó su bebé por primera vez?	a. Nunca lactó (solo recibió leche de formula) b. Dentro de la primera hora c. Dentro de las primeras 24 horas (1 día) d. Dentro de las primeras 48 horas (2 días) e. Dentro de las primeras 72 horas (3 días) f. Después de las primeras 72 horas
16. ¿Alimentó a su bebé únicamente con leche materna los primeros seis meses?	a. Si b. No
17. ¿En promedio cuanto tiempo dio de lactar a su hijo/a?	a. No lactó b. Menos de 1 mes c. De 2 – 4 meses d. De 4 – 6 meses e. Más de 6 meses
18. ¿Cuántas veces al día en promedio dio de lactar en los primero 6 meses a su bebé?	

Síntoma	Si	No	Edad de aparición de síntomas
Sibilancias (silbido que se oye al respirar)			
Tos			
Congestión nasal (obstrucción de la respiración a través de la nariz)			
Prurito nasal (picazón)			
Prurito ocular (picazón)			
Inyección conjuntival (enrojecimiento de los ojos)			
Estornudos			
Urticaria ((pequeños puntos rojos en la piel que pican y se parecen a un picado de mosco)			
Ecceema (piel roja, reseca y de apariencia descamativa (en láminas))			

20. ¿Los síntomas listados en la pregunta 19, aparecen luego de la exposición a alguno de los siguientes?

Exposición	Si	No
Contacto con perros		
Contacto con gatos		
Polvo		
Al acostarse		
Césped		
Flores/arbustos		
Aire frío		
Humedad/calor		
Humo de cigarrillo		
Perfumes		

21. Si los síntomas listados en la pregunta 19 aparecen luego de diferentes exposiciones a las listadas en la pregunta 20, especifique luego del contacto con que sustancia/animal aparecen:

22. ¿Los síntomas listados en la pregunta 19, aparecen luego de la ingesta de los siguientes alimentos?

Alimento	Si	No
Huevos		
Trigo		
Leche		
Queso		
Camarones		
Maní		
Nueces		
Chocolate		
Frutillas		

23. Si los síntomas listados en la pregunta 19 aparecen luego de la ingesta de alimentos no listados en la pregunta 20, especifique luego de la ingesta de que alimentos aparecen:

24. ¿Los síntomas de su hijo se intensifican en algún mes o estación?

Estudio comparativo del perfil neuropsicológico prefrontal entre sujetos con conductas psicopáticas y/o delictivas y sujetos normales, en el contexto del peritaje forense

Mila Inés Moreno P.¹

¹ Facultad de Psicología, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 42-52

Resumen

Propósito: estudiar comparativamente el perfil neuropsicológico prefrontal de individuos con conductas psicopáticas y/o delictivas versus el perfil neuropsicológico prefrontal de sujetos normales
Métodos: se utilizan tres instrumentos psicométricos, escala de Hare, BANFE y MINI. Se complementa con un análisis teórico de los conceptos de la psicopatía y su relación con los lóbulos prefrontales. El universo de estudio lo conforman 60 personas, encasilladas en 3 grupos (normal, psicópatas y delincuentes).

Resultados: se demuestra diferencias significativas en los perfiles prefrontales de los 3 grupos y su cercana relación con la psicopatía. Se sugiere realizar estudios transversales con fines de predicción/reincidencia de conductas psicopáticas.

Conclusión: el desempeño prefrontal, usado con fines diagnósticos y pronósticos de conductas psicopáticas y/o delictivas sería un elemento decisivo para tomar decisiones sobre el proceso de rehabilitación social e inserción laboral de personas privadas de libertad y de sujetos en proceso de juzgamiento.

Palabras clave: psicopatología, perfil prefrontal, peritaje forense, neuropsicología clínica

Comparative study of the prefrontal neuropsychological profile of individuals with psychopathic and criminal conducts versus prefrontal neuropsychological profile of mental healthy individuals, in criminal investigation context.

Abstract

Aim: to compare the prefrontal neuropsychological profile of individuals with psychopathic and criminal conducts versus prefrontal neuropsychological profile of mental healthy individuals.

Methods: it used three psychometric instruments, Hare, BANFE and MINI scales. It complements with a conceptual and theory analysis of psychopathies and his relation with prefrontal lobes. It studied 60 individuals classified as normal, psychopat and criminals).

Results: there were significant differences between prefrontal profiles of each group, and it close relation with psychopathy. It suggests performing future studies, with the objective to analyze the prediction and re-incidence of psychopathic conducts.

Conclusion: prefrontal performance, used as prognostic and therapeutic purposes of criminal conduct, it would be a decisive element to take decisions, about the social rehabilitation and labor reinsertion processes, for judged individuals and in trial process.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: psychopathology, prefrontal profile, criminal investigation, clinic neuro psychology.

Correspondencia: Mila Inés Moreno • Facultad de Psicología • Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador
 Recibido: 08/11/13 • Aceptado: 07/03/14

Introducción

La conducta psicopática, entendida como un trastorno de personalidad, guarda relación con los lóbulos prefrontales y la función ejecutiva (proceso integrador que determina la conducta intencionada y orientada hacia un fin) de la persona.

Sujetos y métodos

El estudio descriptivo, estadístico y correlacional, compara los perfiles prefrontales de sujetos con conductas psicopáticas y/o delictivas versus el perfil de personas normales, en el contexto del peritaje forense. La investigación se realizó en el Centro Penitenciario de Varones (antiguo penal García Moreno) y Penal de mujeres y el apoyo del Instituto de Criminología de la Universidad Central del Ecuador. Se seleccionaron 60 individuos con edades comprendidas entre 18 y 55 años de edad. El objetivo de la investigación es determinar diferencias estadísticas significativas en el perfil prefrontal de los tres grupos de estudio y su relación con conductas psicopáticas y/o delictivas.

A cada sujeto se le practicó una evaluación clínica y se aplicaron como instrumentos la escala de Hare, BANFE y MINI. Mediante análisis cualitativo-cuantitativo y estadístico, se evidencian correlaciones entre las diferentes escalas de Robert Hare y las áreas prefrontales estudiadas (área órbita-frontal, dorso-lateral y órbita medial).

Evaluación neuropsicológica de personas (PPL): los sujetos acuden al Instituto de Criminología de la Universidad Central para peritaje determinándose dos criterios:

- a) **Criterio de peligrosidad:** baja, mediana o alta peligrosidad, según consta en el expediente de cada PPL.
- b) **Criterio temporal:** todas las PPL que cumplen los criterios de inclusión, en el periodo marzo-agosto de 2013, sometidos a peritaje.

Estructuración de los grupos:

- a) **Grupo 1:** 20 personas privadas de la libertad, que asisten al Instituto de Criminología de la Universidad Central, por orden judicial para evaluación psicológica, con rasgos psicopáticos.
- b) **Grupo 2:** 20 personas privadas de la libertad,

que asisten al Instituto de Criminología de la Universidad Central, por orden judicial para evaluación psicológica, con conductas delictivas.

- c) **Grupo 3:** 20 personas voluntarias, no privadas de la libertad, sin antecedentes penales y/o judiciales.

Instrumentos: para el estudio se seleccionaron tres instrumentos (mini entrevista neuropsiquiátrica internacional MINI, psicopathy check list-R Hare y batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BANFE). Se analizó además la ficha criminológica individual.

Unidades de análisis:

- **Persona:** constituye la unidad de muestreo; es seleccionada mediante muestreo aleatorio sujetándose a los criterios de inclusión y exclusión. Se consideró seleccionar equitativamente sujetos de sexo masculino y femenino.
- **Funciones prefrontales:** conforma la unidad de observación, identificadas a través de la aplicación del BANFE.
- **Conductas psicopáticas/delictivas:** conforma la unidad de observación, identificadas mediante el instrumento PCL-R de Hare y su respectiva categorización.

Características descriptivas de la muestra:

Las personas participantes en el presente estudio, cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: se realiza una selección aleatoria de todos los casos asignados para evaluación. Para ser adscritos a la investigación se requiere tener al menos 5 años de escolaridad, una edad entre 18 y 55 años, que suscriban el consentimiento informado, ser evaluados rutinariamente en el Instituto de Criminología de la Universidad Central y haber obtenido una puntuación de ≥ 30 puntos en la PCL-R de Hare para asignación al grupo 1, entre ≥ 20 y ≤ 30 puntos para asignación al grupo 2 y ≤ 20 puntos para asignación al grupo 3.

Criterios de exclusión: incluyen analfabetismo, sedación farmacológica evidente al momento de la exploración, evidencia de efecto de alcohol/drogas durante la exploración, presentar sintomatología psicótica y/o retraso mental que dificulte una comunicación eficaz y negativa de participar en el estudio.

Procedimiento: para completar las mediciones a cada participante, la evaluación requirió de dos sesiones. En la sesión 1 se procede a la clasificación de los grupos, se revisa la ficha criminológica (tipifica el delito) y se aplica la entrevista semiestructurada. Posteriormente se toman los instrumentos mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI) e inventario de psicopatía de Hare. Durante la sesión 2, se realiza la evaluación neuropsicológica mediante la aplicación del instrumento batería de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE).

Tabla 1. Distribución por edad, estudio del perfil neuropsicológico prefrontal.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	
	F	%	f	%	f	%		%
18 a 30	5	25	5	25	8	40	18	30
31 a 50	15	75	15	75	12	60	42	70
Total	20	100	20	100	20	100	60	100

Fuente y elaboración: autora

Tabla 2. Distribución según nivel de educación formal, estudio del perfil neuropsicológico prefrontal.

Nivel de Instrucción	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
4 a 9 años	6	30	6	30	2	10	14	23,3
10 a 24 años	14	70	14	70	18	90	46	76,7
Total	20	100	20	100	20	100	60	100

Fuente y elaboración: autora

Tabla 2. Distribución según estado civil, estudio del perfil neuropsicológico prefrontal.

Estado civil	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Soltero	4	20	7	35	9	45	20	33,3
Casado	4	20	4	20	8	40	16	26,6
Viudo	3	15	0	0	1	5	4	6,6
Divorciado/ separado	1	5	4	20	2	10	7	11,6
Unión libre	8	40	5	25	0	0	13	21,6
Total	20	100	20	100	20	100	60	100

Fuente y elaboración: autora

Resultados

Mediante procesamiento estadístico (prueba de contraste de hipótesis MANOVA, ANOVA y la prueba de correlación canónica (técnica estadística multivariante) se analiza el perfil Hare de cada categoría (psicópatas, delincuentes y sujetos normales) que constan en la **tabla 3**.

Escala de Hare: existen diferencias significativas en las 5 facetas de la escala de Hare, en los 3 grupos; es decir que la media de los 3 grupos son significativamente diferentes (MANOVA, $p = 0.000$). Las características evaluadas por la escala de Hare, permiten clasificar y categorizar correctamente los grupos con una variación entre el 85% al 97%. En relación al sexo, los grupos están clasificados por el Hare en un porcentaje que varía de un 60% a un 80%; el valor $p=0.0000$ de la prueba MANOVA que analiza la variable sexo, establece diferencias significativas entre los promedios del Hare de los 3 grupos, lo cual sugiere que al menos un grupo de ellos mantiene promedios distintos, en relación a los otros grupos siendo los grupos más homogéneos el G2 y G3.

Se observa en los intervalos de confianza, que el puntaje promedio en hombres del G1 sería mayor que el puntaje promedio del G2 y, el promedio del G2 sería mayor que el promedio del G3. La misma tendencia se observa en los promedios de mujeres de los tres grupos; en general, se observa que el promedio mujeres del G2 está más próximo al promedio del G1, diferenciándose notablemente del promedio de hombres del G2.

Se observa que el promedio de mujeres de los grupos 2 y 3, en la escala de Hare (puntaje total), es mayor al promedio de hombres. El promedio total de los hombres del G1 de la escala de Hare es mayor al promedio de las mujeres del G1.

Perfil prefrontal órbito-medial: existen diferencias significativas en los indicadores del perfil órbito-medial; es decir que la media de varios de los indicadores son significativamente diferentes. En casi todos los indicadores, existe un acercamiento estadístico (en cuanto al desempeño) entre los grupos 2 y 3 y un alejamiento del grupo 1 en relación a los otros 2 grupos. La variable sexo parece influir en el desempeño (intergrupo) tanto de hombres como de mujeres de los 3 grupos, acorde al valor $p < 0,032$ de la prueba MANOVA. Sobre todo, influye en los hombres y mujeres del G2. La prueba de comparación de grupos (ANOVA) tiene un valor $p=0,003$, y demuestra diferencias significativas entre los grupos. Se observa en los intervalos de confianza, que el puntaje promedio del G1 sería menor que el puntaje promedio del G2 y G3 y promedios de desempeño similares entre los grupos 2 y 3.

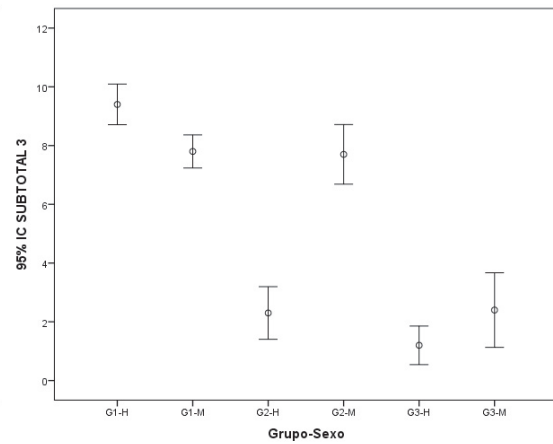
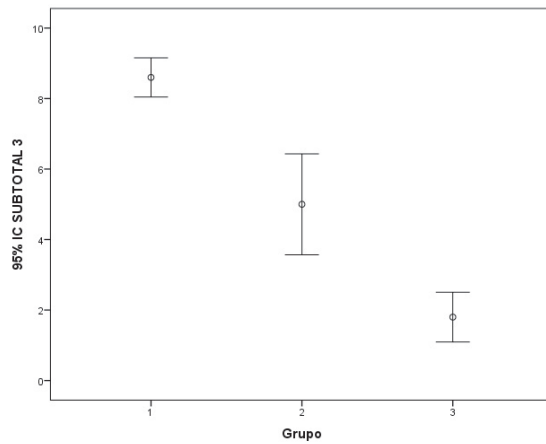
Tabla 3. Perfil Hare. Categorización grupal y nivel de psicopatía

FACETAS HARE/ CARÁCTERÍSTICAS		GRUPO 1. Grupo psicópata PPL/ bajo proceso judicial , ≥ 30 puntos en la PCL – R de Hare			GRUPO 2. Grupo con conductas delictivas/bajo proceso judicial , ≥ 20 y ≤ 30 puntos en la PCL – R de Hare			GRUPO 3. Grupo control no PPL, no conductas delictivas ni proceso judicial, ≤ 20 puntos en la PCL-R de Hare.		
		HOMBRE	MUJER	TOTAL	HOMBRE	MUJER	TOTAL	HOMBRE	MUJER	TOTAL
FACETA 1 INTERPER- SONAL	Media	7.8	7.9	7.9	3.9	6.7	5.3	1.5	2.0	1.8
	<ul style="list-style-type: none"> • Locuacidad/ encanto superfi- cial • Sensación gran- diosa de auto- valía • Mentira patoló- gica • Manipulación 									
FACETA 2 EMOCIO- NAL	Media	7.5	7.7	7.6	2.6	5.7	4.2	0.6	0.7	0.7
	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de remor- dimiento. • Afecto superfi- cial • Insensibilidad/ falta de empatía • Irresponsabi- lidad de acciones propias 									

Tabla 3. Perfil Hare. Categorización grupal y nivel de psicopatía (continuación)

FACETAS HARE/ CARÁCTERÍSTICAS		GRUPO 1.			GRUPO 2.			GRUPO 3.		
		HOMBRE	MUJER	TOTAL	HOMBRE	MUJER	TOTAL	HOMBRE	MUJER	TOTAL
FACETA 3 ESTILO DE VIDA	Media	9.4	7.8	8.6	2.3	7.7	5.0	1.2	2.4	1.8

- Tendencia al aburrimiento
- Vida parásita
- Metas irreales a largo plazo
- Impulsividad
- Irresponsabilidad



FACETA 4 ANTISO- CIAL	Media	7.0	5.0	6.0	1.9	1.8	1.9	0.4	0.7	0.6
--------------------------------------	--------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

- Falta de control conductual
- Conductas problemáticas precoces
- Delincuencia juvenil
- Problemas con revocación de la libertad
- Versatilidad criminal

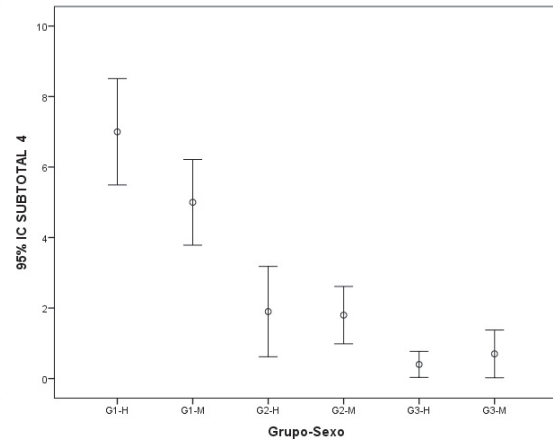
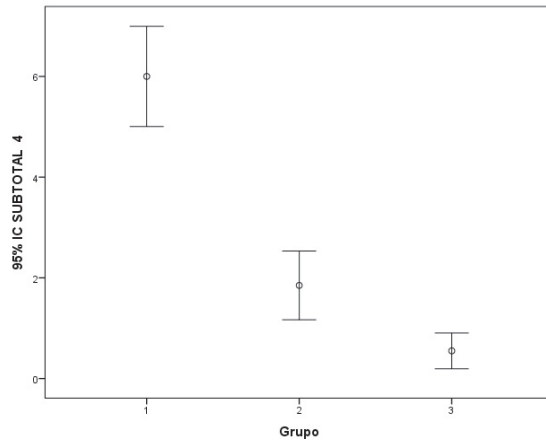
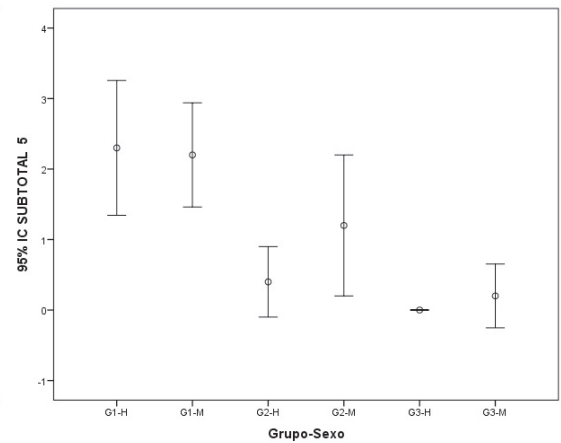
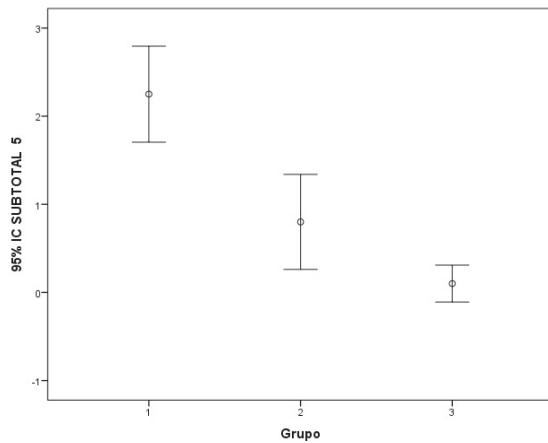


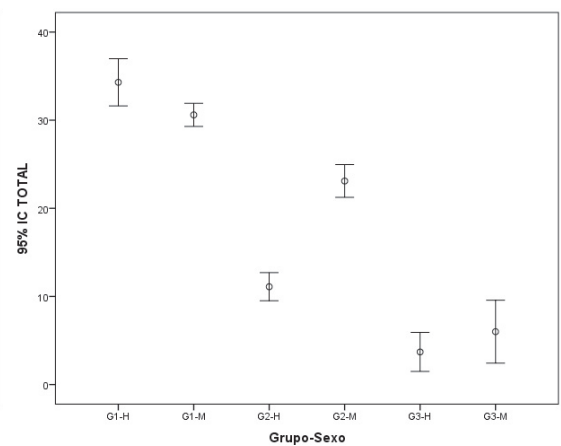
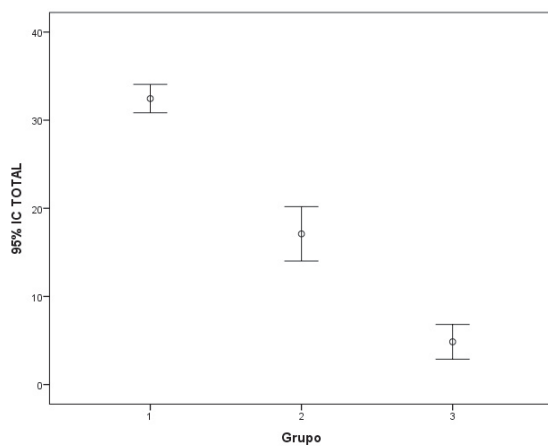
Tabla 3. Perfil Hare. Categorización grupal y nivel de psicopatía (continuación)

FACETAS HARE/ CARÁCTERÍSTICAS		GRUPO 1.			GRUPO 2.			GRUPO 3.		
		HOMBRE	MUJER	TOTAL	HOMBRE	MUJER	TOTAL	HOMBRE	MUJER	TOTAL
FACETA 5: ITEMS ADICIONALES	Media	2.3	2.2	2.3	0.4	1.2	0.8	0.0	0.2	0.1

- Conducta sexual promiscua
- Varias relaciones maritales breves

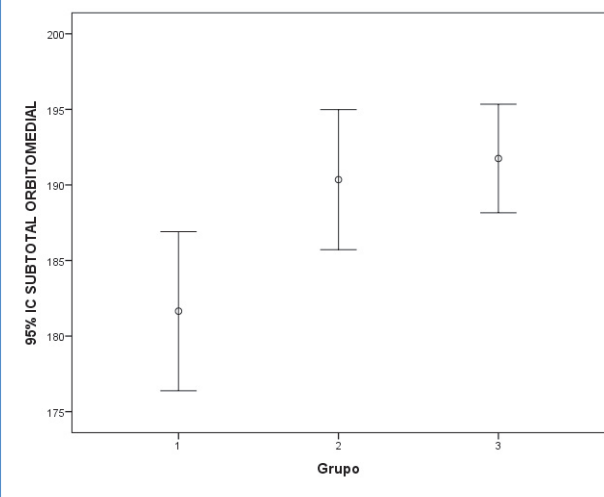


TOTAL HARE		34.3	30.6	32.5	20,5	23,4	24,6	3,7	6,0	4,9
	Media									



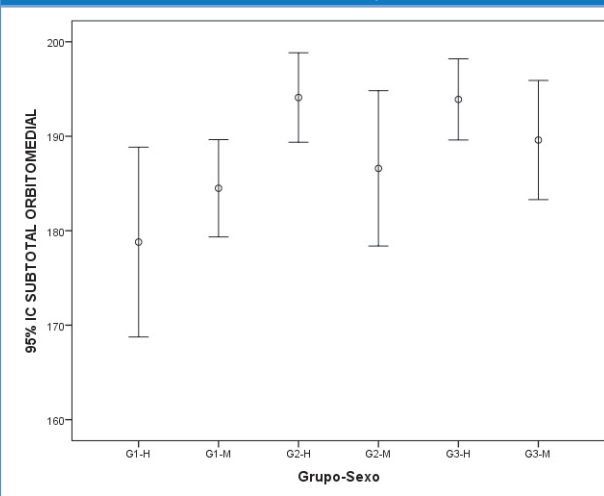
Fuente y elaboración: autora

Figura 1. Intervalos de confianza, perfil prefrontal órbito-medial



Elaborado: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,005$
K-W, valor $p = 0,018$

Figura 2. Intervalos de confianza, perfil prefrontal órbito-medial en relación al sexo de los sujetos evaluados.



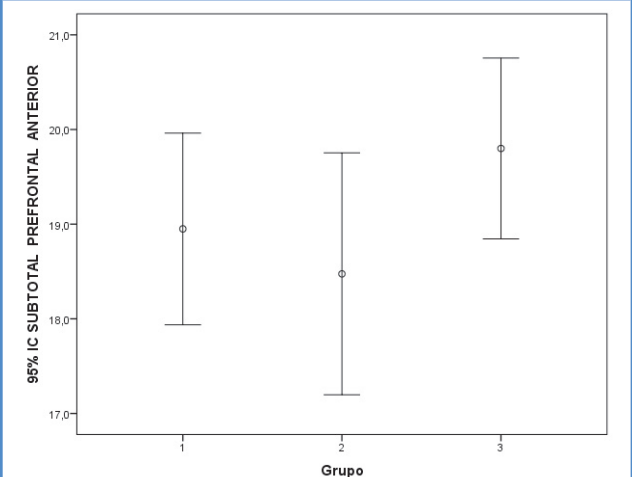
Elaborado: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,005$
K-W, valor $p = 0,018$

Perfil anterior: existen diferencias en los indicadores del perfil anterior; la media de la mayoría de los indicadores son diferentes entre sí. En casi todos los indicadores, se observa, en cuanto al desempeño, un acercamiento estadístico entre los grupos 1 y 3, y alejamiento del grupo 2 en relación a los otros dos grupos, que tendría el menor puntaje en el desempeño.

La variable sexo no influye notablemente en el desempeño intergrupo de hombres y mujeres de los grupos 1 y 3; el sexo influye en el desempeño

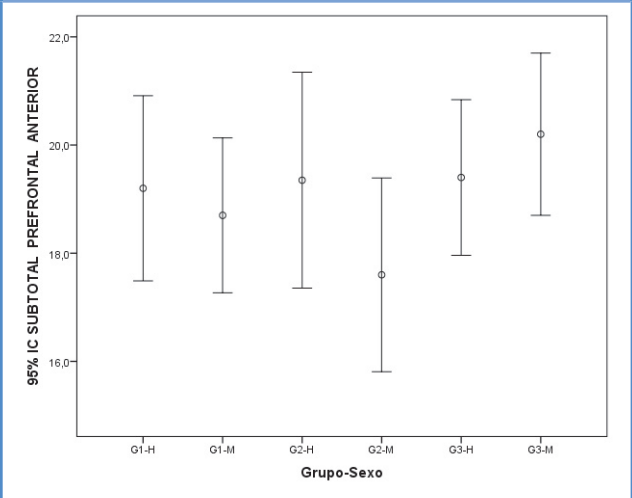
intragrupo G2 con un valor de $p < 0,005$ según la prueba MANOVA. Los hombres y mujeres del grupo 2 tienen un desempeño diferente respecto al perfil prefrontal anterior.

Figura 3. Intervalos de confianza del perfil prefrontal anterior.



Elaborado: Mat. Luis Castillo.
ANOVA, valor $p = 0,200$
K-W, valor $p = 0,268$

Figura 4. Variación según el sexo en los intervalos de confianza del perfil prefrontal anterior.



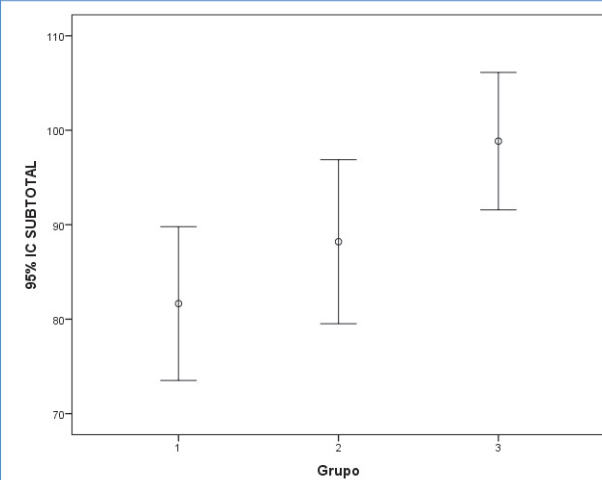
Elaborado: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,237$
K-W, valor $p = 0,392$

Memoria de trabajo: existe diferencias significativas en los indicadores de la memoria de trabajo; es decir, la media de varios de los indicadores son significativamente diferentes. Existe diferencia estadística en el desempeño de los tres grupos. Se observa en los intervalos de confianza que el puntaje promedio de los hombres del grupo 1 es menor que el promedio del grupo

2 y 3 y un alejamiento entre los promedios de los hombres respecto del promedio de mujeres en el grupo 2. Los promedios de mujeres del grupo 1 y 2 son parecidos y se alejan del promedio visto en mujeres del grupo 3.

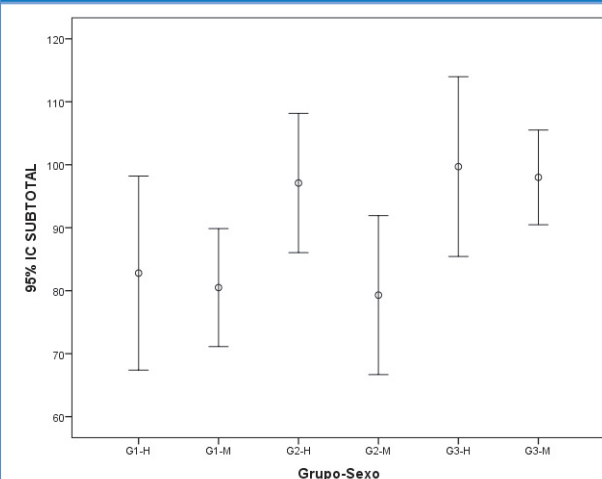
La variable sexo parece influir en el desempeño del grupo G, (hombres y mujeres están alejados), tendencia no observada en los grupos 1 y 3, donde existe más homogeneidad entre el desempeño de hombres y mujeres (MANOVA, valor $p > 0,065$).

Figura 5. Intervalos de confianza del perfil de memoria de trabajo.



Elaborado: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,009$
K-W, valor $p = 0,002$

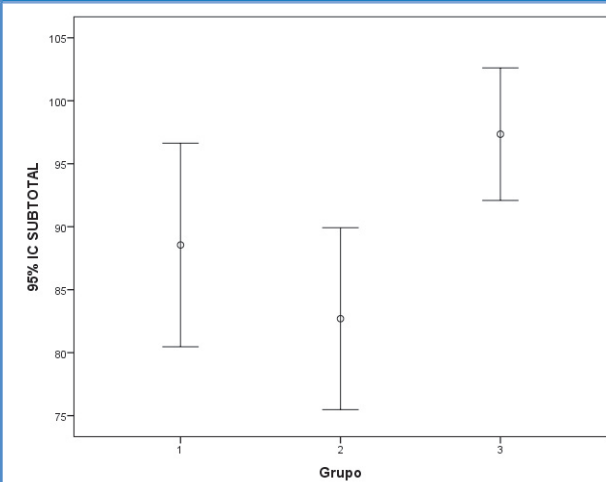
Figura 6. Variación de acuerdo al sexo, de los intervalos de confianza del perfil memoria de trabajo.



Elaborado: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,089$
K-W, valor $p = 0,016$

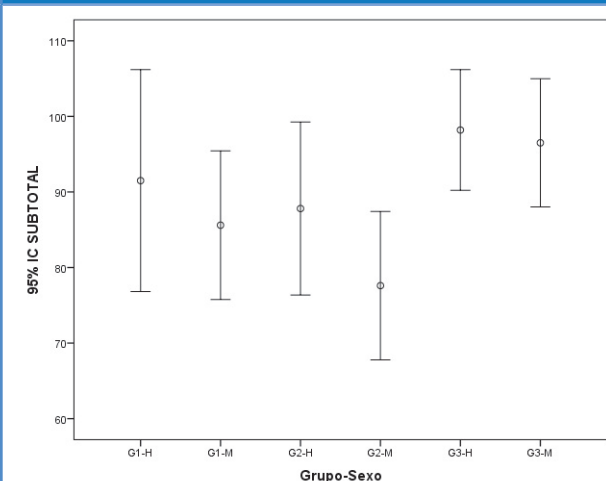
Perfil dorso-lateral:

Figura 7. Intervalos de confianza del perfil dorso-lateral.



Elaborado por: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,011$
K-W, valor $p = 0,073$

Figura 8. Variación de acuerdo al sexo, de los Intervalos de confianza del perfil dorso-lateral.



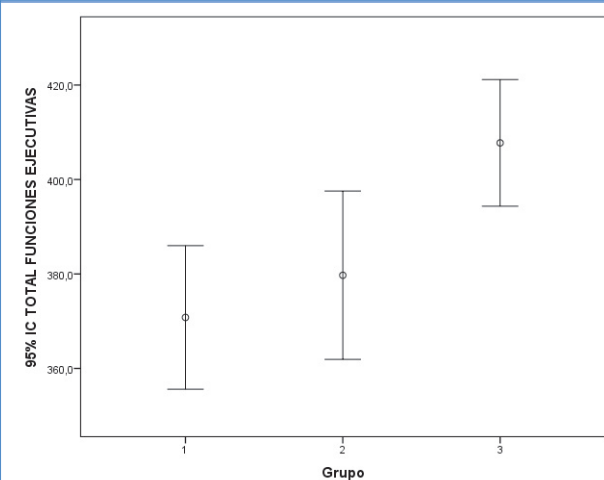
Elaborado por: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,034$
K-W, valor $p = 0,223$

existe diferencia significativa en los indicadores del perfil dorso-lateral; es decir que la media de varios de los indicadores en los 3 grupos son significativamente diferentes. Existe clara diferencia estadística en el desempeño de los grupos 1, 2 y 3. El puntaje promedio del grupo es menor al registrado en el grupo 1 y el promedio del grupo 1 es menor al promedio del grupo 3. La variable sexo influye en el desempeño del grupo 1 y 2 (hombres y mujeres están alejados); en el grupo 3 existe más homogeneidad respecto al desempeño de hombres y mujeres (MANOVA,

valor $p > 0,225$). El promedio de los hombres (puntaje total) es mayor al promedio de las mujeres en todos los grupos.

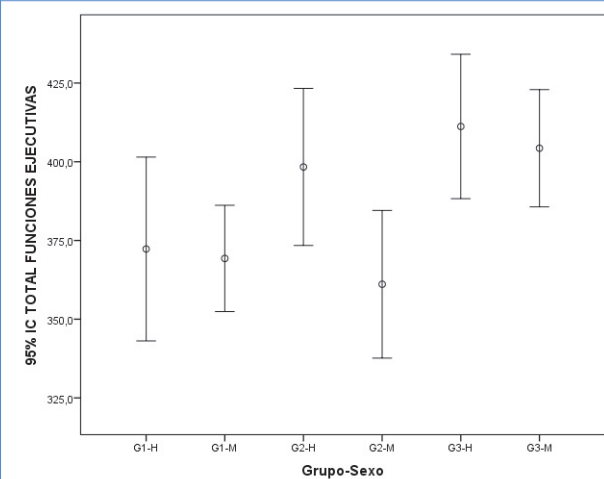
Perfil total BANFE:

Figura 9. Intervalos de confianza del perfil total BANFE.



Elaborado por: Mat. Luis Castillo
ANOVA, valor $p = 0,002$
K-W, valor $p = 0,001$

Gráfico 10. Variación de acuerdo al sexo de los Intervalos de Confianza del perfil total BANFE.



Elaborado por: Mat. Luis Castillo, 2013
ANOVA, Valor $p = 0,002$
K-W, Valor $p = 0,000$

existe diferencia significativa en los puntajes del perfil prefrontal del BANFE (total de funciones ejecutivas); es decir, la media del total es significativamente diferente en cuanto al desempeño entre los grupos 1 al 3. La prueba de comparación de grupos (ANOVA) tiene una

$p=0,002$ que demuestra la diferencia estadística significativa entre los grupos. Respecto a los intervalos de confianza, el puntaje promedio del grupo 1 es menor al puntaje promedio del grupo 2 y el promedio grupo 2 es menor al promedio registrado en el tercer grupo. La mayor cercanía de promedios la tienen el grupo 1 y 2.

El valor $p=0,002$ de las pruebas de comparación de grupos (ANOVA), muestra diferencias significativas entre grupos, tomando en cuenta la variable sexo. Nótese que los intervalos de confianza del puntaje promedio observado en hombres del grupo 1 son menores al promedio del grupo 2 y el promedio del grupo 2 menor al grupo 3. Los promedios de los intervalos de confianza observados en mujeres del grupo 1 y 2 son cercanos y a la vez alejados respecto al promedio de mujeres del grupo 3. Las mayores diferencias intragrupo se observan entre hombres y mujeres del grupo 2. Por último, se observa que el promedio del puntaje total en hombres supera al promedio de mujeres.

Respecto al desempeño, la mayor cercanía estadística la tienen los grupos 1 y 2; el grupo 3 está notablemente alejado de los grupos 1 y 2; el valor $p=0,002$ de las pruebas de comparación de grupos (ANOVA), muestra diferencias significativas entre grupos, tomando en cuenta la variable sexo. Los intervalos de confianza evidencian que el puntaje promedio de hombres del grupo 1 es menor al grupo 2 y el grupo 2 menor al 3. Esta observación es diferente en mujeres del grupo 1 y 2 que tienen promedios cercanos y alejados en el grupo 3.

Discusión

La escala de Hare permite discriminar y categorizar personas con conductas psicopáticas de sujetos con conductas delictivas y, obviamente de individuos pertenecientes al grupo control; además, establece diferencias cualitativas entre hombres y mujeres siendo la mayor diferencia discriminatoria la registrada entre hombres y mujeres del grupo 2 (conducta delictiva). Tanto hombres como mujeres del grupo 2 están estadísticamente alejados entre sí al comparar con los grupos 1 y 3.

La variable sexo, al parecer, influye en las características de mujeres y hombres del grupo 2, situación que contrasta con la homogeneidad

estadística de hombres y mujeres del grupo 1 y 3. Existe además diferencia significativa en los puntajes del perfil prefrontal del BANFE (funciones ejecutivas y en todas las áreas). La media del desempeño total es significativamente diferente en los tres grupos; la prueba de comparación de grupos (ANOVA) registra una $p=0,002$, que indica diferencia significativa entre los 3 grupos. Los intervalos de confianza evidencian que el puntaje promedio del grupo 1 es menor al puntaje promedio del grupo 2 y el promedio del grupo 2 es inferior al tercer grupo.

En el subtotal órbito-medial, se evidencia diferencia significativa entre los promedios del grupo 1 y 2 y entre el grupo 1 y 3. En relación al perfil prefrontal anterior, la diferencia existente entre el grupo 1 y 3 es mayor que la observada entre el grupo 1 y 2; la misma tendencia se observa en la memoria de trabajo, en donde resalta la diferencia entre los promedios de los grupos 1 y 3, destacándose las diferencias en el desempeño en la prueba de restas donde los promedios de los grupos 1 y 2 obtienen puntajes estadísticamente cercanos.

En relación al área dorso-lateral, se observa diferencia entre los grupos 2 y 3; se destaca diferencias en la clasificación de cartas, clasificación semántica y fluidez verbal. Entre el grupo 1 y 3, las diferencias son menores.

En las funciones ejecutivas, se evidencian claramente diferencias significativas entre el grupo 1 y 3 y entre el grupo 2 y 3. Existe cercanía en los promedios de los grupos 1 y 2. Esta tendencia se mantiene en el total de las funciones ejecutivas, donde es clara la diferencia entre los grupo 1 y 2 respecto al grupo 3 y además se mantiene la tendencia de cercanía entre los grupos 1 y 2.

Diferencias determinadas por el sexo de los sujetos son patentes en diferentes indicadores del perfil prefrontal y en todas las áreas del perfil prefrontal. Lo más notorio, es la existencia de diferencias intergrupales que son más patentes en el grupo 2. El desempeño de hombres versus mujeres de los grupos 1 y 3 es más homogéneo.

El análisis estadístico confirma la hipótesis de trabajo, ratificando que personas con conductas psicopáticas y/o delictivas poseen un perfil prefrontal diferente al de personas que no presentan este tipo de conductas. Es notorio que el perfil de desempeño de los grupos 1 y 2 está

alejado del perfil de desempeño del grupo 3 y además, similitud en los perfiles de desempeño de los grupos 1 y 2.

Estas diferencias observadas en el perfil prefrontal, explicarían la dificultad que tienen individuos con conductas psicóticas y delictivas para monitorear y controlar su conducta eficientemente. Los déficits en el perfil órbito-medial, anterior y memoria de trabajo, fundamentan la falta de inhibición y la toma de decisiones riesgosas sin un adecuado aprendizaje de errores previos (Blair y Cipolotti, 2000; Damasio, 1995) y la dificultad de los sujetos violentos para acceder a sus emociones, debido a la inhabilidad de presentar marcadores somáticos. Destaca además, el impacto de la disfunción ejecutiva en la toma de decisiones que puede ser vista como una dificultad del procesamiento (Hoaken, Shaughnessy y Pihl, 2003; Maia y McClelland, 2004; Blair y Mitchell, 2009).

No se pudo establecer un perfil neuropsicológico del psicópata, debido a que en los resultados no existe homogeneidad total entre los diferentes perfiles (aunque tengan el mismo puntaje, cualitativamente son diferentes). Este hecho, sumado a las correlaciones observadas en este estudio, sugiere que el déficit en desempeño prefrontal podría ser un intermediario de la violencia o de conductas delictivas.

Se destacan, sobre todo, las diferencias en las áreas órbito-mediales, anteriores y en la memoria de trabajo observadas de los grupos 1 y 2 respecto al tercero, lo que sustentaría un comportamiento reñido con las normas éticas, la no actualización de la información y por ende de la conducta a los contextos permanentemente cambiantes, la no regulación de la conducta por el lenguaje, la redundancia de errores (dificultad para aprender de los errores) y el exiguo control inhibitorio.

Se sugiere realizar investigaciones longitudinales que permitan identificar la capacidad predictiva del perfil prefrontal en alteraciones del comportamiento. Además, validar los instrumentos que sustenten futuras autorizaciones de libertad anticipada y ser predictores de futuras comisiones por conductas antisociales y/o delictivas.

Desde la perspectiva de la neuropsicología, sería interesante investigar la posibilidad de rehabilitar

las funciones prefrontales y su repercusión sobre conductas antisociales y/o delictivas mediatas, como punto de partida para implementar acciones de reinserción social. La rehabilitación prefrontal podría jugar un rol preponderante al momento de implementar medidas de reinserción social al interior y exterior del centro de rehabilitación social.

Conclusión

El análisis estadístico confirma la hipótesis de trabajo, ratificando que personas con conductas psicopáticas y/o delictivas poseen un perfil prefrontal diferente al de personas que no presentan este tipo de conductas

Referencias:

1. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 2002.
2. Ardila A, Rosselli M. Neuropsicología clínica. México: Manual Moderno. 2007: 35-60.
3. Arnedo M, Bembibre Serrano J, Triviño Mosquera M. Neuropsicología a través de casos clínicos. Madrid: Editorial Panamericana. 2013: 50-150
4. Ávila-Espada A, Herrero Sánchez JR. La personalidad y sus trastornos: aproximación a la obra de Theodore Millon. Clínica y Salud, 1995, 6 (2): 131-59.
5. Benedet MJ. Neuropsicología cognitiva. Aplicaciones a la clínica y a la investigación de la neuropsicología cognitiva. Madrid: IMSERSO. 2002: 20-80
6. Cleckley HM. The mask of sanity: an attempt to reinterpret the so-called psychopathic personality. St. Louis, C.V. Mosby. 1941
7. Corbetta P. Metodología y técnicas de investigación social. Madrid: McGraw Hill. 2010.
8. Garrido V. Psicópatas y otros delincuentes violentos. Valencia. Editorial Algar. 2003: 15-20.
9. Labos E, Slachevsky A, Fuentes P, Manes F. Tratado de neuropsicología clínica. Bases conceptuales y técnicas de evaluación. Buenos Aires: Akadia. 2008.
10. Flores Lázaro JC, Ostrosky-Shejet F. Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas. México: Manual Moderno. 2012: 10-100.
11. Flores Lázaro J; Ostrosky-Shejet F, Lozano Gutiérrez A. BANFE. Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales. México: Manual Moderno. 2012.
12. Hare RD. The Hare psychopath checklist-revised. Toronto: Multi-Health Systems. 1991.
13. Hare RD. The Hare psychopath checklist-revised. 2ed. Toronto: Multi-Health Systems. 2003.
14. Hare RD. Sin conciencia. El inquietante mundo de los psicópatas que nos rodean. Barcelona: Paidós. 20013.
15. Luria AR. El cerebro en acción. Barcelona: Martínez Roca. 1984.
16. Mejía E. Técnicas e instrumento de investigación. Lima: Unidad de Post Grado de la Facultad de Educación de la UNMSM. 2005.
17. Montañés P, De Brigard F. Neuropsicología clínica y cognoscitiva. Bogotá: Editora Guadalupe Ltda. 2005: 181-207
18. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de las Enfermedades: trastornos mentales y del comportamiento (CIE-10). Madrid: Meditor. 1993.
19. Ostrosky F. Mentes asesinas. La violencia en tu cerebro. 2ed. México: Editorial Quinto, 2011.
20. Ostrosky F. TOC. TOC. ¿Hay alguien ahí? Cerebro y Conducta. Manual para usuarios inexpertos. México: InfoRed, 2000.
21. Portellano JA. Introducción a la neuropsicología. Barcelona: McGraw Hill. 2005: 97-07
22. Riquelme A, Esquivel N, Gallardo C. Adaptación de la escala de calificación de la psicopatía revisada (PCL-R) de Robert Hare en población reclusa del Centro de Detención Preventiva de San Miguel. Santiago de Chile: Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Sociales. Carrera de psicología. 2004.
23. Sacks O. El hombre que confundió a su mujer con un sombrero. España: Muchnik Editores. 1997.
24. Tirapú Ustarróz J, García Molina A, Ríos Lago M, Ardila A. Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas. Barcelona: Viguera. 2012.

Recomendación

El desempeño prefrontal, usado con fines diagnósticos y pronósticos de conductas psicopáticas y/o delictivas sería un elemento decisivo para tomar decisiones sobre el proceso de rehabilitación social e inserción laboral de personas privadas de libertad y de sujetos en proceso de juzgamiento.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por la autora.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Evaluación de la calidad de vida mediante la herramienta Peds-QL™, en pacientes de 2 a 18 años que padecieron síndrome de Guillain-Barré, y que fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa.

Nicolay Astudillo-Mariño¹, Patricio Jurado-Melo²

1 Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil "Federico Gómez", México, Distrito Federal.

2 Servicio de Pediatría, Hospital Francisco de Orellana, Orellana, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 53-59

Resumen

Contexto: el síndrome de Guillain-Barré (SGB), es una polineuropatía desmielinizante, de carácter autoinmune que afecta a los nervios periféricos sensoriales y motores. No existe ningún estudio en el país que evalúe la calidad de vida de los pacientes que sufrieron esta enfermedad.

Objetivo: Evaluar la calidad de vida mediante la herramienta PEDS-QL™.

Métodos: aplicar la herramienta PEDS-QL™, a los niños entre los 8 a 18 años de edad y sus cuidadores, niños que padecieron Síndrome de Guillain-Barré, tratados con inmunoglobulina intravenosa, estudio epidemiológico, observacional, de corte transversal.

Resultados: El grupo de los adolescentes de 12 a 18 años de edad es el más representativo con un 35.5%, seguido del grupo de los escolares entre los 5 y 10 años de edad con un 28.8%, con un mayor porcentaje en el sexo masculino, los cuales en su mayoría provienen del área rural de la Provincia de Pichincha. La calidad de vida es mala en el 46.6 % de los participantes, de los cuales el 69% pertenece al grupo de los escolares. La calidad de vida física es mala, en el 60% de los participantes, la calidad de vida emocional fue mala en el 60% de los participantes. La calidad de vida social fue mala en el 68.8% de los participantes. La calidad de vida escolar es pésima en el 62.2% de los participantes. Los escolares tienen 6 veces más probabilidad de tener calidad de vida física mala $x^2=6.3$, IC (1.4-6.3). Existe 2,4 veces más probabilidad de tener calidad de vida física mala, viviendo en el área rural $x^2=9.6$, IC (1.08-5.5). Existe una asociación estadísticamente significativa entre vivir en el área rural y tener una escolaridad pésima. $x^2=10.02$, OR (4.1) IC(1.1-15.1). La instrucción primaria de la madre y el padre a la vez se relacionó con calidad de vida pésima, existiendo una asociación estadísticamente significativa $x^2=11.08$, OR (1.8) IC (1.3-3.07).

Conclusiones: La calidad de vida de los pacientes que padecieron SGB es mala no solo en el desempeño físico, sino que también es un problema socio cultural y educacional. Existe una deficiencia en la activación de sistemas de referencia y contrareferencia, retardando el tratamiento oportuno, y contribuyendo a la aparición de secuelas, lo cual provoca un impacto en la economía familiar, institucional y presupuesto de salud nacional. No existen centros especializados para terapia física, rehabilitación y seguimiento, tampoco existen programas de inclusión social como grupos de apoyo psicológico para pacientes que sufrieron esta patología. El sistema de educación escolar ecuatoriana tiene muchas falencias a nivel del área rural y no está preparado para educar a los padres de los pacientes y alumnos sobre el respeto, consideración y trato especial que deben tener las personas con capacidades especiales.

Palabras clave: síndrome Guillain-Barré, inmunoglobulina, inmunoterapia, niños, calidad de vida, PEDS-QL™.

Correspondencia: Patricio Jurado, MD. • Email: patojuradoms@hotmail.com
Recibido: 05/05/14 • Aceptado: 14/06/14

Evaluation of quality of life through Peds-QL™ tool in patients of 2 to 18 years with Guillain-Barré syndrome, treated with intravenous immunoglobuline

Abstract

Context: The Guillain-Barre Syndrome is a polyneuropathy demyelinating, of autoimmune character that affects predominantly the peripheral, sensory and motor nerves. It is characterized mainly by paresthesias and areflexic flaccid paralysis with a pattern from distal to proximal. There are two types of treatments are used in Ecuador. There is no study that establishes the quality of life in patients with this disease.

Aim: To assest the quality of life with the PEDS-QL™ tool.

Methods: It performed an epidemiologic, observational, cross sectional study, in children from 2 to 18 years, at the "Baca Ortiz" Pediatric Hospital, in the January 2007 to January 2014 period, that suffered from the Guillain-Barre Syndrome treated with intravenous immunoglobulin.

Results: The adolescents group (12 to 18 years old) is the most representative, followed by the group of school children between 5 and 10 years of age with 28.8% , with a higher percentage in males, which mostly come from rural areas of the Province of Pichincha The quality of life is poor in 46.6 % of participants , of which 69 % belongs to the school .The physical quality of life is poor , 60 % of participants , the emotional quality of life was poor in 60 % of participants . The social quality of life was poor in 68.8 % of participants. The quality of school life is terrible in 62.2 % of participants. Schoolchildren are 6 times more likely to have poor physical quality of life $x_2=6.3$, IC (1.4-6.3). There are 2.4 times more likely to have poor physical quality of life, living in rural areas $x_2=9.6$, IC (1.08-5.5). There is a statistically significant association between living in rural areas and have a lousy school $x_2=10.02$, OR (4.1) IC (1.1-15.1). Primary education of the mother and father both related to bad quality of life, with statistically significant correlation, of $x_2=11.08$, OR (1.8) IC (1.3-3.07). Primary education of the mother is associated with having poor physical quality, with a statistically significant association $x_2=4.77$, OR (5.9) IC (1.6-6.9). Primary education of the father is associated with having a lousy school, with a statistically significant association $x_2=1.72$, OR (2.4) IC (1.6-9.3). The poor quality of physical life is related to the age group of school ($x_2=6.3$, OR (6.3) IC (1.4-6.3).

Conclusions: The QOL of patients who developed GBS is bad not only in physical performance, but it is a socio cultural and educational problem too. A deficiency in activation, and counter- referral systems, delaying timely treatment, contributing to the occurrence of sequelae, which has impact on the family, institutional and national health budget economy. There´s no specialized centers for physical therapy, rehabilitation .There´s no social inclusion programs and psychological support groups for patients suffering this disease. The Ecuadorian school education system has many shortcomings at the level of rural area and is not prepared to educate both parents on respect, consideration and special treatment should have the features of patients as the other students.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: Guillain Barré syndrome, immunoglobulin, children, quality of life, PEDS-QL™

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB), es una polineuropatía desmielinizante, autoinmune que afecta a los nervios periféricos sensoriales y motores. Se caracteriza por parestesias y parálisis flácida hipo/arrefléctica ascendente con un patrón centripeto¹.

Su incidencia es de 0,4-2 casos/100.000 habitantes/año, es más frecuente en jóvenes. En niños hay un ligero aumento de riesgo en los grupos de edad de 5 a 9 años y adolescencia,

predominando ligeramente en el varón (1,25-1); no tiene preferencia estacional².

Esta puede tener variaciones en cuanto a la presentación, desde una leve dificultad para la marcha, disfunción autonómica, (alteraciones en la presión arterial, frecuencia cardiaca, etc), hasta parálisis severa, que puede llevar a falla respiratoria³. Estos pacientes están a menudo paralizados por semanas; pueden requerir cuidados intensivos (30%)¹; siendo más susceptibles de presentar sepsis, neumonía, tromboembolismo venoso, úlcera péptica e íleo³.

La mitad de los pacientes que sufren de SGB se recuperan totalmente entre seis y ocho semanas, de este 50% restante, el 25 % se recupera totalmente a los 12 meses, el 20 % entre uno y dos años. Sólo el 4-5 % tiene secuelas neurológicas tales como paresia de la dorsiflexión del pie, parálisis faciales, parestesias y disestesias y recidiva en menos del 1%⁵. Sin embargo, Meythaler señala una afectación más alta (20%) y relacionados más frecuentemente con la marcha⁶.

El subtipo neuropatía motora axonal aguda (NMAA) es más frecuente en niños y adolescentes. Algunos autores sugieren que el pronóstico para la recuperación es peor en los pacientes con NMAA comparado con las forma desmielinizante. La necesidad de asistencia ventilatoria se asoció a un peor pronóstico⁷.

Se conoce que el desenlace de la enfermedad en relación a sus secuelas, depende del tipo de SGB, el diagnóstico precoz, el tipo y momento del inicio del tratamiento, entre otras menos influyentes⁴.

Existe gran interés en conocer cuál es la percepción del niño o adolescente y la de sus padres acerca del impacto de su enfermedad y el tratamiento en las distintas áreas de la vida del niño y su familia: bienestar físico, emocional, social y familiar, y de la capacidad funcional; medidas que necesariamente son subjetivas⁸.

El Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica versión 4.0 (Peds-QLTM), cumple con los requisitos de ser un instrumento de fácil aplicación y con gran valor. Se trata de un instrumento ampliamente estudiado y utilizado, diseñado para niños, que tiene un módulo genérico para calidad de vida pediátrica, que cuenta además con módulos específicos para varias enfermedades crónicas y situaciones clínicas⁸.

Sujetos y métodos

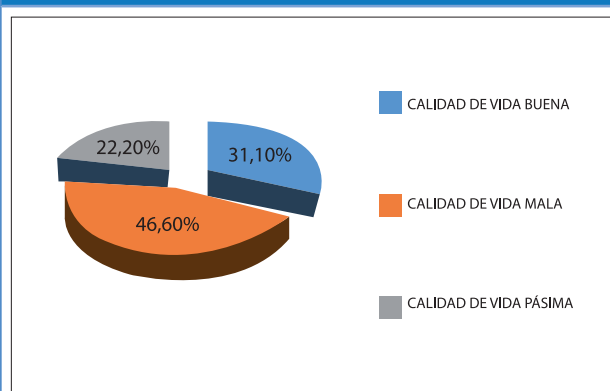
Se efectuó un estudio epidemiológico, observacional, de corte transversal en el Hospital de niños "Baca Ortiz" en la ciudad de Quito. El universo de estudio serán los niños, con diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) ingresados en el Hospital Pediátrico "Baca Ortiz", que recibieron inmunoglobulina intravenosa como tratamiento, en el periodo comprendido

entre Enero del 2007 A Enero del 2014. Basados en un estudio de prevalencia que estableció el número de casos de SGB, realizado por los autores de este trabajo, en el período comprendido entre Enero del 2007 a Enero del 2014, se analizaron un total de 119 casos con diagnóstico inicial de SGB, de los cuales 80 casos cumplieron con los criterios de inclusión; posteriormente se utilizó la fórmula para población finita, obteniéndose tras este cálculo un total necesario de 45 sujetos. Las muestras se calcularon con un nivel de confianza del 95 % y error de inferencia = (0,01). Se guardó discreción y confidencialidad sobre los datos proporcionados por los sujetos en estudio. La encuesta fue de carácter anónima.

Se solicitaron los permisos para la realización de esta investigación por parte de Mapi Research Trust, localizado en Lyon, Francia, organización que tiene la facultad de dar el permiso para el uso internacional de diversos instrumentos para medir calidad de vida, (PEDS-QLTM) y también se pidió autorización a James W. Varni, PhD, investigador y autor del instrumento utilizado. El procesamiento de los datos se realizó e interpreto por los investigadores. Los datos son introducidos inicialmente en una base de EXCEL 2008, luego de su depuración son incorporados en la base de datos SPSS versión 20.0. Para el análisis de datos se utiliza estadística descriptiva (medidas de tendencia central, resumen y dispersión); análisis bivariado (estimación de porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza [IC] 95%; pruebas paramétricas: Chi-cuadrado); Odds Ratio de prevalencia.

Resultados

Gráfico No.1 Resultados de la aplicación del Test PEDS QL



Fuente: resultados del estudio. Elaboración: Autores

Tabla 1. Factores que demuestran calidad de vida en porcentajes

Calidad de Vida	n	%
Física mala	27	60
Emocional mala	27	60
Social mala	31	68.8
Escolar pésima	28	62.2
Fuente: resultados del estudio		

Elaboración: Autores

Tabla 2. Resumen de variables estudiadas que demuestran significancia estadística

Variable que se cruzaron	CHI2	OR	IC	Valor p
instrucción primaria madre y calidad física mala	8.31	7.7	(1.7-3.3)	p<0.001
instrucción primaria madre y escolaridad pésima	4.77	5.9	(1.6-6.9)	p<0.001
instrucción primaria y calidad de vida pésima	11.08	1.8	(1.3-3.07)	p<0.005
instrucción primaria padre y escolaridad pésima	1.725	2.4	(1.639.38)	p<0.005

Fuente: resultados del estudio
Elaboración: Autores

Tabla 3. Resumen de variables estudiadas que demuestran significancia estadística

Variables que se cruzaron	CHI2	OR	IC	Valor p
Área rural y calidad de vida física mala	9.65	2.45	(1.08-5.5)	p<0.05
área rural y escolaridad pésima	10.02	4.1	(1.115.1)	p<0.05

Fuente: resultados del estudio
Elaboración: Autores

Discusión

Los indicadores socio demográficos indican que el grupo de los adolescentes de 12 a 18 años de edad, que padecieron de SGB, es el más representativo, seguido del grupo de los escolares entre los 5 y 10 años de edad, con un mayor porcentaje en el sexo masculino, los cuales en su mayoría provienen del área rural de la Provincia de Pichincha, cuyos padres en su mayoría son casados de instrucción secundaria completa.

Con respecto al sexo de los participantes en el estudio existe un predominio en el sexo masculino; lo cual se correlaciona con los hallazgos globales del Síndrome de Guillain Barré, la cual es mayor en los grupos de edad de 5 a 10 años (Escolares) y adolescentes del

sexo masculino como lo demuestra el estudio de Pérez A⁹. 2006. Por otro lado, en estos grupos existiría cierta predisposición genética para generar estos procesos autoinmunes¹⁰.

La mayoría de los pacientes pertenecen al área rural de la Provincia de Pichincha, esto se puede explicar, debido a que el Hospital de Niños Baca Ortiz, es el centro de referencia nacional en especial de la Provincia de Pichincha.

En relación a la calidad de Vida de los participantes, presentan un predominio hacia la calidad de vida Mala en el 46 % de los participantes (**Gráfico 1**), este resultado se ha observado en estudios previos, ya que aproximadamente 20% de los supervivientes del SGB tienen secuelas de discapacidad grave y permanente ⁶, consideramos que este resultado obtenido depende de varios factores como el diagnóstico y tratamiento tardío que recibieron los pacientes ya que en el 100% de los mismos nunca existió un diagnóstico y tratamiento temprano, esto se podría explicar ya que el Síndrome de Guillain Barre es una enfermedad poco frecuente, que muchas de la veces se puede confundir con otras patologías, existe una formación limitada de conocimientos suficientes por parte del personal médico, sobre todo de atención primaria, en relación a su diagnóstico y su tratamiento adecuados. También resulta importante el analizar que la inmunoglobulina es un medicamento que no se puede conseguir tan fácilmente; ya que es una medicación costosa y que solo es de manejo hospitalario del tercer nivel de complejidad.

Sin embargo, la evolución de muchos de estos enfermos no sólo depende del tiempo de la instauración de la inmunoterapia (inmunoglobulina); sino también de la intervención temprana de rehabilitación, atención de aspecto psicológico y manejo de las complicaciones⁸.

En relación a la calidad de vida física, en el 60% de los participantes, fue mala (Tabla 1), la cual está en relación con estudios anteriores donde se demuestra que la calidad de vida puede estar comprometida muchos años después del inicio de la enfermedad; entre el 25 y 85% de los pacientes continúan con signos residuales de neuropatía¹¹.

Este fenómeno se puede explicar debido a que

la mayoría de los participantes en el estudio pertenecían al área rural, lo cual dificulta su fácil acceso para recibir una adecuada y oportuna rehabilitación física, y no se realiza un adecuado seguimiento de estos pacientes.

La Calidad de Vida emocional y social es mala (**Tabla 1**) debido a que no existe un adecuado apoyo emocional y psicológico por parte de los padres, familiares, y compañeros de los pacientes que sufrieron SGB.

En el Ecuador no existen programas de inclusión social y grupos de apoyo psicológico y emocional a pacientes que padecieron SGB. La mayoría de los padres de los niños afectados con este Síndrome, tienen que trabajar para conseguir un sustento diario que garantice la estabilidad de sus hijos, lo cual provoca que la mayoría de ellos no tengan tiempo suficiente para apoyar psicológica y emocionalmente a sus hijos.

La calidad de vida escolares pésima (**Tabla 1**), este fenómeno se podría explicar, ya que el sistema de educación escolar a nivel del área rural es deficiente, no está diseñado para educar niños con patologías como el Síndrome de Guillain Barre, tampoco está capacitado para ayudar a niños con capacidades especiales. A pesar de que existe un esfuerzo nacional por el Gobierno para crear una universidad para maestros, la mayoría de ellos no están adiestrados para manejar niños con capacidades especiales, a su vez existen muy pocas escuelas para niños con discapacidades. Muchos de estos pacientes se sienten rechazados por sus compañeros de clase o son víctimas de burlas continuas y bullying; lo cual favorece a incrementar aún más su bajo rendimiento escolar.

La relación entre los indicadores socio demográficos y calidad de vida, demuestra que la calidad de vida en el grupo de los preescolares es buena; este fenómeno se puede explicar ya que la mayoría de los padres de los niños que padecieron SGB en este grupo de edad, tienen un cuidado directo hacia el niño y están más preocupados por el bienestar y la salud de sus hijos, asistiendo continuamente a controles médicos y rehabilitación física.

Mientras que en los escolares y adolescentes la calidad de vida es mala debido a que en la mayoría de los casos no existe un cuidado directo por parte de sus padres, muchos de estos

pacientes no asisten a los controles médicos y no realizan terapias de rehabilitación física, sumado a que la mayoría de sus padres trabajan para sustentar los gastos económicos de su enfermedad.

Los escolares tienen 6 veces más probabilidad de tener calidad de vida física mala; este fenómeno se puede explicar ya que la mayoría de los padres con niños en edad escolar trabajan y no brindan el tiempo suficiente y un cuidado adecuado a sus hijos que padecieron el SGB.

Existe 2,4 veces más probabilidad de tener calidad de vida física mala cuando se reside en el área rural (**Tabla 3**). Este fenómeno puede deberse, al difícil acceso de aquellos pacientes que residen en estas áreas rurales a unidades de rehabilitación. Existirían algunos fenómenos que justificarían este problema, como falta de recursos económicos para movilización, carencia de personal médico calificado (Neurólogo Pediatra), para seguimiento de esta patología.

La calidad de vida empieza por el ejercicio pleno de los derechos del Buen Vivir: agua, alimentación, salud, educación y vivienda, como prerrequisito para lograr las condiciones y el fortalecimiento de capacidades y potencialidades individuales y sociales¹²; los mismos que a nivel del área rural son escasos y deficientes lo cual justificaría la calidad de vida mala a nivel del área rural.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre vivir en el área rural y tener una escolaridad pésima (**Tabla 3**). Este fenómeno se puede explicar por la prioridad al trabajo en el campo, que por estudiar, también por el deficiente sistema de educación escolar que posee el país; ya que la mayoría de las Escuelas a nivel rural poseen una educación unidocente, donde un solo profesor tiene que enseñar a varios alumnos de diferentes grados de educación y la calidad de dichos maestros es deficiente sumada a que la mayoría de ellos no tiene un conocimiento adecuado sobre el manejo y la enseñanza adecuada a niños con capacidades especiales.

La instrucción primaria de la madre y el padre a la vez se relacionó con calidad de vida pésima (**tabla 2**), existiendo una asociación estadísticamente significativa. Este fenómeno se puede explicar ya que el grado de educación de la madre y el padre influye en los cuidados

posteriores del niño. La madre o padre es quien debe tomar rienda de las atenciones del niño con limitaciones neurológicas, que en último término evolucionan a secuelas, acudiendo con él a terapia física, psicológica de apoyo y podremos colegir que si el grado de educación de la madre o padre es bajo, la percepción de la gravedad de la enfermedad en ocasiones será también errónea.

Dentro de la calidad de vida física la mayoría de los participantes refirieron problemas para realizar deportes y correr, lo cual está en relación con estudios previos como el de Meythaler en 1997 que señala un porcentaje de secuelas más alta (20%) y permanentes, relacionadas más frecuentemente con la marcha.

Estudios previos concluyen que, el deterioro (debilidad y trastorno sensorial), la discapacidad y los efectos psicosociales y los relacionados con la calidad de vida (como el trabajo, el ocio y las actividades sociales) pueden ser duraderos¹³.

La calidad de vida emocional en el 60 % de los participantes es mala (**tabla 1**), muchos de estos niños tienen preocupación por lo que sucederá en el futuro (dimensión más afectada en la parte emocional); mientras que otros niños sienten miedo, están enojados o tristes por su padecimiento; lo cual refleja que el SGB deja secuelas no solo físicas, sino también emocionales en los niños y muchos de estos perciben esta inseguridad. No existe un apoyo psicológico y emocional por parte de sus padres y familiares, ya que en nuestro país hasta el momento no existen grupos de apoyo para esta enfermedad, existiendo por tanto la necesidad de creación de los mismos.

La calidad de vida social fue la más afectada en el estudio, la cual fue mala en 68.8 % (**Tabla 1**), de los participantes, lo cual refleja el rechazo social al que los niños con SGB pueden ser víctimas, incluso de sus propios compañeros de clase, ya que la mayoría de niños perciben problemas para llevarse con otros; o sienten que sus compañeros

se burlan de ellos y no desean su amistad; por lo que se puede concluir que estos niños, sufren un problema grave de adaptación a su entorno y la sociedad los discrimina por no poder realizar muchas de las veces actividades que otros niños a su edad las realizan sin dificultad.

Este acápite descrito previamente, se relaciona con estudios previos que concluyen que la calidad de vida está influenciada por la salud física del sujeto, el estado psicológico, nivel de independencia, relaciones sociales, y la relación con los elementos esenciales de su entorno⁸.

La mayoría de los pacientes refiere tener problemas al realizar sus tareas, olvidar las cosas y no poner atención en clases, este fenómeno posiblemente estaría en relación con la influencia negativa que el trastorno físico tiene sobre el aspecto psicológico y de desempeño de los niños. Este fenómeno, aunado al sistema de educación escolar deficiente en el Ecuador, siendo aún más deficiente en áreas rurales. Los profesores y aún más los compañeros de clase de estos niños, no están lo suficientemente educados o familiarizados para manejar y apoyar a este tipo de pacientes con capacidades especiales en virtud del déficit motor y no hay que olvidar que muchos de estos pacientes se sienten rechazados por sus compañeros de clase, son víctimas de burlas, lo cual favorece para crear un ambiente de inseguridad en el niño, que se ve reflejado en su bajo rendimiento escolar.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

- Guillain, G., Barré, J., Strohl, A. Sur un syndrome de radiculo névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. Bull Soc Med Hop Paris 1916
- Pérez A Guirado, Juan Frigola, Síndrome de Guillain-Barré, Protocolos de Neurología, (2006), 46 (Supl. 1):49-55.
- Winters et al. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IV Ig in the treatment of Guillain-Barré syndrome BMC Health Services Research, 2011.
- Nagpal y cols. Treatment of Guillain-Barre Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis, Journal of Clinical Apheresis 1999
- Casares-Albernas, F., Herrera-Lorenzo, O., Infante-Ferrer, J., Varela-Hernández, A., Síndrome de Guillain-Barré. Actualización acerca del diagnóstico y tratamiento Archivo Médico de Camagüey 2007; 11 (3) ISSN 1025-0255
- Meythaler, J., Rehabilitation in the Guillain-Barré Syndrome, Arch Phys Med Rehabil Vol 78, August 1997
- Ortiz-Corredor, F., Mieth-Alviar, K., 2003, Revista de Neurología 2003; 36 (12): 1113-1120
- Fernández, G., Dallo, M., Durán C., Caperchione, F., Gutiérrez, Dapuelto, S., J. Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL) versión 4.0: fase inicial de la adaptación transcultural para Uruguay. Arch Pediatr Urug 2010; 81(2): 91-99
- Pérez A Guirado, Juan Frigola, Síndrome de Guillain-Barré, Protocolos de Neurología, (2006), 46(Supl. 1):49-55.
- Geier, M., R., Geier, D., Zahalsky, A. Influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome. Clinical immunology 2003
- Rudolph, T., Larsena JP, Farbu E. The long-term functional status in patients with Guillain-Barre syndrome. European Journal of Neurology 2008.
- Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo (Senplades). Plan Nacional para el Buen Vivir 2013-2017 Quito, Ecuador (primera edición). Senplades, 2013. Objetivo 3. Páginas 135-157.
- Bernsen, R., de Jager, A., Van der Meche, F., Suurmeijer, T., How Guillain-Barré patients experience their functioning after 1 year. Acta Neurol Scand. 2005; 112:51-6.

Factores de riesgo predictores de mortalidad por infección enterobacterias productoras de carbapenemasas

Jorge Vélez¹, Gregory Celis², Pablo Velez³, Mario Arboleda⁴, Williams Mena⁴, Hendri Atiencia⁵, Daysi Morales⁶.

1 Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

2 Unidad de Terapia Intensiva, Práctica Privada, Quito, Ecuador.

3 Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Pablo Arturo Suarez, Quito, Ecuador.

4 Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

5 Servicio de Infectología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

6 Servicio de Cirugía, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1):60-68

Resumen

Introducción: la resistencia a los antibióticos betalactámicos de última generación, principalmente por enterobacterias, constituye en la actualidad un problema importante de salud pública a nivel hospitalario. Desde hace una década se ha convertido en un desafío la capacidad médica para el control de estas infecciones

Material y métodos: se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles de base hospitalaria, en el hospital de especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito- Ecuador. Se seleccionaron 102 pacientes infectados con enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), que cumplieron con los criterios de inclusión, diagnosticados microbiológicamente por métodos fenotípicos como portadores de infecciones por EPC. El período de estudio fue de un año. Las variables identificadas fueron: datos demográficos de los pacientes admitidos al estudio, el tiempo de estancia hospitalaria, gravedad clínica de la infección medida cuantitativamente por Apache II, comorbilidades, antibióticos previos y aspectos microbiológicos de las bacterias aisladas y estos factores se relacionaron analíticamente como factores predictores de mortalidad, adicionalmente se analizó el impacto en la mortalidad del tratamiento antibiótico recibido.

Resultados: los principales resultados considerados como factores de riesgo predictores de mortalidad en infecciones por EPC fueron: género femenino ($p < 0,036$; OR 0,646), días de hospitalización, ingreso a UCI ($p < 0,025$; OR 1,387), sitio de infección: neumonía ($p < 0,035$). Más de 2 bacterias cultivadas en la misma muestra ($p < 0,003$; OR de 2,18), presencia de sepsis y choque séptico ($p < 0,001$), enfermedad infecciosa clínica grave (neumonía, SIRs, choque séptico, e ingreso a UCI), Apache II $> 0 = a$ 24 puntos ($p < 0,02$; OR de 3,75). Los factores referidos tuvieron una relación estadísticamente significativa con el aumento de mortalidad atribuida a infección por EPC: otros factores como la administración de antibióticos previos al desarrollo de la infección, uso previo de quinolonas cefalosporinas o carbapenémicos, en este estudio se asociaron a mayor mortalidad pero sin significancia estadística; igual la presencia de comorbilidades, con o sin inmunodepresión no mostraron influencia estadística importante en la mortalidad final.

Conclusión: este estudio confirma la elevada resistencia de las EPC a las cefalosporinas quinolonas y carbapenémicos. Hacen falta más estudios prospectivos sobre este tema que permitan fortalecer nuestras recomendaciones.

Palabras clave: Infección, enterobacterias gram negativos, multirresistencias, carbapenémicos, carbapenemasas, enterobacterias productoras de carbapenemasas, concentración inhibitoria mínima.

Correspondencia: Jorge Vélez, MD • jowvelmd.2011@gmail.com

Recibido: 07/02/14 • Aceptado: 15/06/14

Mortality predictive risk factors by enterobacteria infection producers of carbapenemas

Abstract

Introduction: Resistance to beta-lactam antibiotics of last generation, mainly enterobacteria, is today a major public health problem in hospitals. For a decade has become a challenge to the medical capacity to control these infections.

Methods: A retrospective case-control study of hospital-based specialty hospital Eugenio Espejo city of Quito Ecuador was designed. 102 patients infected with carbapenemas producing Enterobacteriaceae (EPC), which met the inclusion criteria, microbiologically diagnosed by phenotypic methods as carriers of infections EPC were selected. The study period lasted between January 2014 to January 2015. The identified variables were: demographic data of patients admitted to the study, the length of hospital stay, clinical severity of infection quantitatively measured by APACHE II, co-morbidities, previous antibiotics and microbiological aspects of the isolated bacteria and all of these factors are related analytically as predictors of mortality, in addition, the impact on mortality of antibiotic treatment received was analyzed.

Results: The main results considered as predictive risk factors for mortality in EPC infections, were: Gender Female p 0.036; OR 0.646 (95% CI 0.410 to 1.020), days of hospitalization, admission to ICU, p 0.025; OR 1.387 (95% CI 1.072 to 1.795), site of infection (pneumonia) (p 0.035). Over 2 bacteria grown on the same sample, p 0.003; OR of 2.18 (95% CI 1.324 to 3.613), evidence of sepsis and septic shock: p (0.001), severe clinical infectious disease (pneumonia, SIRS, septic shock, and admission to ICU), p 0.001; OR of 3.281 (95% CI 1.803 to 5.972). APACHE II \geq or = to 24 points, p (0.02), OR of 3.75 with 95% CI (1.06-13.26). Those factors had a statistically significant association with mortality attributed to infection EPC: Other factors such as administration prior to development of infection antibiotics, previous use of quinolones, cephalosporins or carbapenems in this study were associated with increased mortality but without significance statistics; As comorbidities, with or without immunosuppression showed no statistically significant influence on the final mortality.

Conclusion: risk factors were identified predictors of mortality in infections resistant to carbapenems, which are important prognostic factors for timely decision making in the management of these patients and eventually enable channeling therapeutic treatment efforts and costs in a way enterobacteria rational. In this study the high resistance of the EPC to quinolones and cephalosporins, carbapenems is confirmed. We need more prospective studies on this subject that will strengthen our recommendations.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: Infection; gramnegative; enterobacteria, multidrugresistance, carbapenems, carbapenemas producing enterobacteriaceae, minimum inhibitory concentration.

Introducción:

La resistencia bacteriana se define como la refractariedad total o parcial de los microorganismos al efecto antibiótico¹.

El desarrollo de los antibióticos y vacunas en el siglo pasado condujo al control de muchas enfermedades infecciosas con una evidente disminución de la mortalidad y un incremento indiscutible en la expectativa de vida de la población². Sin embargo en la era antibiótica la resistencia bacteriana es un fenómeno creciente

y en la actualidad se ha encontrado que la frecuencia de microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor y supera poco a poco el desarrollo de nuevos productos antimicrobianos.

Más allá de ser un problema individual, este tema involucra una problemática mundial cuyo impacto es nosocomial y está presente en hospitales de alta complejidad que atienden a pacientes en estado crítico, inmunodeprimidos, con dispositivos invasivos, en unidades de cuidados intensivos, por lo que bajo tales condiciones se generan infecciones oportunistas

multiresistentes, que conjuntamente con el uso inadecuado de antibióticos y la aplicación ineficiente de medidas de prevención y control de la infección, establecen el ambiente ideal para el desarrollo de estas graves complicaciones infecciosas.

El trabajo que presentamos enfoca la infección por gérmenes productores de betalactamasas contra los antibióticos carbapenémicos. Estas carbapenemasas son producidas por gérmenes gram negativos hospitalarios que transfieren esta resistencia genéticamente y por mecanismos moleculares, a otros grupos de antibióticos activos, generándose una resistencia masiva (MDR) con escasas posibilidades de tratamiento³.

A nivel mundial se describe en la literatura un alto índice de mortalidad hospitalaria asociada a estas infecciones multiresistentes⁴.

La presente investigación se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito y buscó determinar factores de riesgo relacionados a adquirir la infección e incrementar la mortalidad, en pacientes infectados con EPC

Materiales y métodos

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio no experimental, observacional, retrospectivo de casos y controles, de base hospitalaria. Se revisaron las historias clínicas de 102 pacientes diagnosticados con infección por EPC mediante cultivos microbiológicos, comprendidas entre el 1 de enero del 2014 y el 1 de enero del 2015.

Las variables estadísticas empleadas fueron, datos demográficos, como edad y género, estancia hospitalaria, comorbilidades, sitio de infección, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, presencia de sepsis y/o choque séptico, uso de antibióticos previos, características microbiológicas de las bacterias aisladas, gravedad clínica de la infección medida por score APACHE II. Se excluyeron a pacientes menores de 18 años y pacientes que presentaban infecciones recidivantes con el mismo germen.

Definiciones:

Se define como estancia hospitalaria al número de días de permanencia en el hospital luego del diagnóstico microbiológico de la infección, Comorbilidad como enfermedades concomitantes, diabetes, cáncer, trauma cráneo encefálico, enfermedad cerebro vascular, inmunodepresión, etc. que acompañan al proceso infeccioso. Sitio de la infección como el órgano afectado por el proceso infeccioso. Procedencia como el servicio clínico o quirúrgico donde se adquirió la infección, uso de antibióticos previos como la administración de antibióticos dentro de los últimos tres meses por un periodo no menor de 7 días. Características microbiológicas se refiere al tipo de bacteria, CIM (concentración inhibitoria mínima) del germen y al número de bacterias aisladas en la misma muestra. Tratamiento antibiótico se refiere a la prescripción de antibióticos luego de la obtención del antibiograma, como mono, doble o triple terapia. Gravedad clínica como compromiso sistémico del paciente valorado por escalas clínicas como el APACHE II, o el desarrollo de sepsis, choque séptico

Para el análisis estadístico, las variables estudiadas se sometieron a estadística analítica, prueba de Ji² (chi cuadrado) y el test exacto de Fisher. La Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% fueron calculadas para cada asociación manejada con Twotailed test, la significancia estadística, se consideró según los estándares internacionales (un valor de $P < 0.05$). Se utilizaron tablas actuariales y/o Kaplan- Meier para determinar relaciones no paramétricas. Análisis multivariado fue aplicado para identificar los factores de riesgo predictores de mortalidad. Estos análisis estadísticos se procesaron con el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics Trial Software) y el programa de estadística R.

Resultados

El estudio analizó a 102 pacientes, 57 hombres que representa el 55,9% y 45 mujeres representando el 44,1% de la población estudiada. (Tabla 1).

El grupo etario predominantemente afectado por la infección se ubicó en el rango de los 20 a 55 años; Hubo 32 fallecidos (13 hombres y 19 mujeres).

Tabla 1. Género

	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
HOMBRE	57	55,9	55,9	55,9
MUJER	45	44,1	44,1	100,0
Total	102	100	100	

Fuente y elaboración: autores

Tabla 2. Estimación del riesgo relacionado con el género y la mortalidad en los pacientes infectados por EPC.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte = HOMBRE	,646	,410	1,020
Para la cohorte = MUJER	1,599	1,052	2,429
N de casos válidos	102		

Fuente y elaboración: autores

Tabla 3: Frecuencia de pacientes en UCI.

		Frecuencia	%	%Válido	%acumulado
Válidos	INGRESO A UCI	67	65,7	65,7	65,7
	NO INGRESO A UCI	35	34,3	34,3	100,0
	Total	102	100	100	

Fuente y elaboración: autores

χ^2 de 4,0403, a 1 grado de libertad y significancia de 0,036; OR para las mujeres 1,599 (IC 95% 1,052 a 2,429) por lo que el género si se relaciona con la mortalidad y presenta un riesgo más alto en mujeres que en hombres

Las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en nuestro medio, prolongan importantemente la estancia hospitalaria, (Gráfico 2) hasta más de 150 días, con una media de 30 días, a más días de hospitalización que cursen los pacientes con esta infección se observa mayor mortalidad. (Gráfico 3).

La mediana bordea los 30 días de hospitalización, hay valores extremos para las observaciones 24 y 8 que incluso llegan y superan los 150 días de estancia hospitalaria.

En relación a la procedencia de los casos, se determinó mayor presencia de infección por EPC en los servicios quirúrgicos vs los servicios clínicos. El 65.7 % de estos pacientes ingresaron a UCI, con estancias de 10 a 30 días (Tabla 3)

Gráfico 1. Histograma de población por grupos de edad.

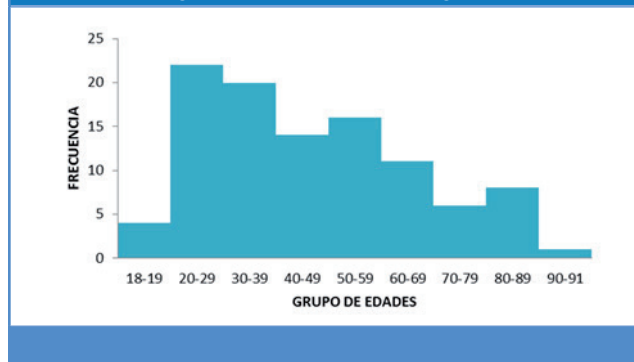


Gráfico 2. Diagrama de caja de los días de hospitalización

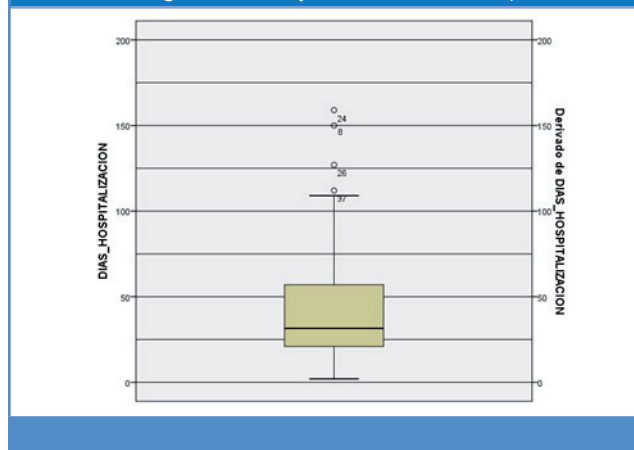
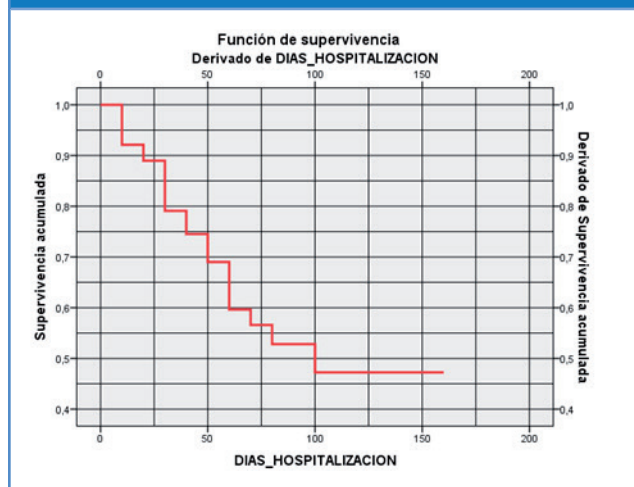


Gráfico 3: Curva actuarial de supervivida



La curva va en descenso a medida que el tiempo de hospitalización se incrementa, lo que lleva a pensar que a más días en el hospital mayor probabilidad de morir.

El 65.7 % de pacientes presentaron signos severos de infección y fueron tratados en la UCI

El aislamiento bacteriano identificó a *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas,

como la principal cepa bacteriana cultivada, con una presencia absoluta de 98 de 102 aislamientos, el resto correspondió a *Escherichia coli*² *Citrobacterfreundii*¹ y *Proteusmirabilis*¹. Todas las cepas bacterianas aisladas mostraron una CIM para carbapenémicos mayor a 8 mg/dl. 22 pacientes tuvieron 2 o más bacterias aisladas en la misma muestra, 17 de ellos fallecieron (77%). El procesamiento de las muestras se realizó, con una frecuencia equilibrada de cultivos cualitativos y cuantitativos. La cuantificación de 1×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC), correspondió a la rutina diagnóstica hospitalaria de infección, cuando se utiliza el parámetro cuantitativo.

El principal sitio asociado con mayor mortalidad fue el pulmón (Neumonía) y si esta infección cursa con choque séptico y amerita el ingreso a la Unidad de Cuidados intensivos, conjuntamente representa, en nuestra investigación, el mayor impacto de riesgo para mortalidad (**Gráfico 4** y **Tabla 4**). Para objetivar cuantitativamente la severidad clínica de la infección utilizamos la escala APACHE II.

Tabla 4. Contingencia, prueba de chi cuadrado y riesgo de mortalidad vs alta gravedad (SIRS, neumonía, sepsis, choque séptico).

		MORTALIDAD		Total
		SI	NO	
OTRAS PATOLOGIAS	Recuento	21	38	59
	Frecuencia esperada	18,5	40,5	59,0
	% dentro de MORTALIDAD	65,6%	54,3%	57,8%
PARTES BLANDAS	Recuento	11	32	43
	Frecuencia esperada	13,5	29,5	43,0
	% dentro de MORTALIDAD	34,4%	45,7%	42,2%
Total	Recuento	32	70	102
	Frecuencia esperada	32,0	70,0	102,0
	% dentro de MORTALIDAD	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente y elaboración: autores

$P = 0,001$; OR de 3,281 (IC 95% 1,803-5,972), se muestra un valor muy alto de riesgo de morir, sobre 3 veces en relación a tener una alta gravedad vs a no tenerla. Valores de APACHE II = mayores a 24 puntos se asocian con mayormortalidad (**Tabla 5**).

Tabla 5: Mortalidad asociada con APACHE II

	Resumen de procesamiento de casos					
	Casos					
	Válido		Perdidos		total	
	N	%	N	%	N	%
APACHE II de ingreso a UCI* mortalidad hospitalaria	47	45,1%	55	53,9%	102	100%

47 pacientes fallecieron al final del estudio pero aquellos pacientes con un valor de APACHE II de 24 puntos tiene más probabilidades de fallecer por infección ($P = < 0.02$).

Discusión

En los últimos 10 años la emergencia de infecciones graves por gérmenes multiresistentes en los servicios hospitalarios, se ha incrementado, esto se relaciona con la posibilidad de mantener viables por más tiempo a enfermos muy complejos, críticos e inmunológicamente comprometidos y por tanto, expuestos a infecciones graves y oportunistas⁷⁻⁹.

En todo el mundo se destaca a la infección por gérmenes multiresistentes como un importante problema de salud pública que debe preocupar y exigir políticas de control a las autoridades hospitalarias y locales de salud debido a que la mortalidad, estancia hospitalaria y costos, entre otros, justifica plenamente la búsqueda urgente de medidas efectivas de control^{10, 11}.

Este conflicto se convierte en una amenaza cuando consideramos que el recurso antibiótico se desperdicia en malas prescripciones y malos conceptos de tratamiento, constituyéndose este uso irracional de antimicrobianos en el principal factor que precipita la emergencia de gérmenes gram negativos multiresistentes^{12, 13}.

El mecanismo de resistencia más importante de las bacterias gram negativas es la producción de betalactamasas^{5, 14}. Entre estas se considera que las de mayor impacto son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas inducibles tipo AmpCy las carbapenemasas^{15, 16}.

La resistencia a los carbapenémicos por carbapenemasas, no solo significa aumento de la mortalidad ante estas graves infecciones, sino que significa además que podemos perder

la batalla microbiológica ante el desarrollo de tal resistencia^{11, 17}. Pues ante su presencia prácticamente se pierden las alternativas terapéuticas.

En la literatura médica se describen algunos factores de estirpe clínica y farmacológica que se los reconoce como factores de riesgo pronóstico para esas infecciones y funcionan como predictores de mortalidad, por eso su adecuado manejo e interpretación podría asociarse con disminución de la incidencia de estos gérmenes y reducción de la mortalidad asociada. Destacamos en el siguiente gráfico las conclusiones de un trabajo de investigación internacional sobre este tema.

Cuadro 1. Los factores de riesgo para la colonización o infección por enterobacterias productoras de carbapenem (CPE)⁽¹⁸⁾.

(Factor de riesgo)	Comentario
Edad.	Los pacientes mayores
Índice de comorbilidad deCharlson.	Puntuación alta a la admisión
Clasificación McCabe y Jackson	En última instancia fatal de la enfermedad
APACHE II	Alto al inicio de la infección
Pitt score	Puntuación al inicio de la bacteriemia
Estancia en UCI	Admisión a cuidados intensivos
Sitio de la infección	Alta mortalidad en tratamiento fallido
en pacientes con bacteriemia y neumonía	
Severidad de la infección	Mayor mortalidad en los pacientes con shock séptico al comienzo de la
Infección.	
Resistencia	Aislar EPC
Tipo de carbapenemasas	KPC productoras Klebsiella
Tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado	
Terapia antimicrobiana	
La erradicación microbio_ologica	Bacteriemia a (>7 días)
Control de la fuente	Falta de remoción o limpieza de los

Infections caused by carbapenemase-producing enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis, Enferm Infec Microbiol Clin. 2014;32 (Supl 4):41-8.

Tumbarello y colaboradores en Italia destacan que la exposición previa a antibióticos,

especialmente quinolonas, cefalosporinas y carbapenémicos, junto a la condición clínica del paciente (quirúrgico, grave) y condiciones de ubicación o traslado de pacientes constituyen los principales factores de riesgo en su estudio, que predisponen a la emergencia de estas cepas multiresistentes^{7, 19-23}.

El trabajo que presentamos nos permite concluir que la infección en nuestro medio, no tiene preferencia de género y que la afectación se ubica en edades intermedias, y es poco frecuente en edades extremas. Afectando a la población de edad económicamente activa.

En esta serie presentada se evidencia que la gravedad clínica que provoca esta infección, es muy trascendente, con periodos largos de internación e ingresos frecuentes a la unidad de cuidados intensivos.

Los factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad en la infección por EPC en el hospital de especialidades Eugenio Espejo relacionados con mayor mortalidad y estadísticamente significativos en la infección por EPC se describen a continuación como conclusión de nuestra investigación

El género como factor de riesgo con un valor de p 0,036; OR 0,646 (IC 95% 0,410-1,020), días de hospitalización (tabla actuarial- más días de hospitalización más mortalidad) ingreso a la uci, p 0,025; OR 1,387 (IC 95% 1,072-1,795), tipo de infección: neumonía (p 0.035). Criterios microbiológicos: más de 2 bacterias cultivadas, p 0,003; OR de 2,18 (IC 95% 1,324-3,613), presencia de sepsis – choque séptico: p (0.001), enfermedad infecciosa clínica grave (neumonía más SIRS mas choque séptico más ingreso a uci, p 0,0001; or de 3,281 (IC 95% 1,803-5,972), . valores de apache II mayor de 24 puntos, OR de 3.75 IC95% (1.06-13.26) con un valor p = 0.02. La mortalidad no atribuida calculada correspondió al 32%

Destacamos el hecho de que si la infección corresponde a neumonía y cursa con choque séptico que amerita su ingreso a UCI, corresponde a una situación estrictamente ligada a mayor mortalidad con una relación estadísticamente muy significativa. Cuantitativamente esa situación se correlaciona con valores de APACHE mayores a 24.

Podemos apreciar que estas conclusiones estadísticas se correlacionan con los factores de riesgo determinados en otros estudios similares^{7, 21-23}.

Concluimos que el identificar factores de riesgo asociados a mortalidad por EPC, es extremadamente importante y debe ser aplicado para el manejo óptimo y oportuno de la terapia anti-infecciosa orientada objetivamente en el pronóstico vital de estos graves pacientes

La mortalidad general de nuestra serie que reportamos corresponde a 46 %. El porcentaje de mortalidad obtenida es comparable al publicado en otras series internacionales con poblaciones de pacientes similares²⁴.

Complementamos nuestras conclusiones con datos correspondientes a importantes factores relacionados con el tratamiento y manejo de esta infección que en esta investigación no alcanzaron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.

El periodo de duración de la antibioticoterapia asociado a mayor sobrevida se estableció entre 10 a 14 días. Otros factores importantes reportados en otros estudios, tales como administración de antibióticos previos al desarrollo de la infección, uso previo de quinolonas o cefalosporinas, en nuestro estudio se asociaron a mayor mortalidad pero sin significación estadística; similarmente la presencia de comorbilidades, el estado de inmunodepresión, sitios de infección como tejidos blandos o infección quirúrgica, no se mostraron estadísticamente significativos.

En relación al tratamiento de acuerdo a las variables de terapia manejadas en nuestro estudio, ni la mono, doble o triple terapia antibiótica, tuvieron valor estadísticamente significativo en la mortalidad. Sin embargo nuestra experiencia es consistente con otros reportes⁷, que encuentran altas tasas de éxito en el tratamiento de pacientes que reciben terapias combinadas y señalan que los regímenes que utilizan una sola droga pueden estar asociados con mayor mortalidad^{25, 26}.

En nuestra práctica diaria utilizamos de preferencia regímenes iniciales de antibióticos combinados en doble terapia que incluye colistina y carbapenémicos y dejamos como terapia de rescate al esquema triple de

drogas que a más de las dos referidas incluye tigeciclina o amikacina. Consideramos también que la combinación inicial de antibióticos sin carbapenémicos, se asocia a mayor mortalidad que cuando esta combinación incluye carbapenémicos^(25, 26).

Finalmente se ratifica en este estudio, la marcada resistencia que estas bacterias tienen para cefalosporinas y quinolonas.

Recomendamos la realización de trabajos prospectivos que con mayor peso estadístico nos permitan evaluar la importancia clínica de estas conclusiones.

Recomendaciones

Es importante que los servicios hospitalarios, con alta presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas, tengan identificado el problema, y se reconozca los principales factores de riesgo, asociados a esa infección, ya que será el camino, para la implementación de esquemas de prevención, aislamiento y tratamiento apropiado.

El laboratorio clínico – microbiológico, tiene trascendental importancia en la identificación y manejo de los brotes de esta infección, pues de un adecuado y certero aislamiento con una determinación precisa de la sensibilidad antibiótica, dependerá el éxito terapéutico^{6, 27, 28}.

1. Con este propósito, el laboratorio clínico – microbiológico, debe contar con los procedimientos de punta, dependientes de biología molecular y no solamente contar con criterios fenotípicos y pruebas no moleculares, que actualmente en nuestro país son el denominador común^{3, 21}.
2. El manejo de estas graves infecciones, exige el trabajo de un equipo multidisciplinario, con el liderazgo de un servicio de Infectología y/o un comité de infecciones institucional⁴.
3. Se deben realizar más trabajos de investigación sobre el tema, encaminados a determinar, situaciones controversiales de manejo y que al momento cuentan con evidencias de bajo poder estadístico¹¹.
4. Esta infección es producto del mal uso y el abuso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en las unidades de salud, por lo que es urgente la aplicación de políticas técnico – administrativas que nos permitan implementar procedimientos de manejo racional de antibióticos, especialmente en hospitales de alta complejidad⁴.

5. El lavado de manos, manejo de desechos hospitalarios, la aplicación de paquetes (bundless) de prevención de infección nosocomial y la educación del personal médico y paramédico para el cumplimiento óptimo de estos procedimientos, constituye la piedra angular, que corta el origen de esta grave infección nosocomial⁴.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

1. Guiot HF, van der Meer JW, van Furth R. Selective antimicrobial modulation of human microbial flora: infection prevention in patients with decreased host defense mechanisms by selective elimination of potentially pathogenic bacteria. *Journal of Infectious Diseases*. 1981;143(5):644-54.
2. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(9):785-96.
3. El Salabi A, Walsh TR, Chouchani C. Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Critical reviews in microbiology*. 2013;39(2):113-22.
4. Juan Carlos Ansede Cascudo (DGH) Ángel Asensio Vegas JAMD, Cornelia Bischofberger Valdés, Rafael Cantón Moreno, José Campos Marques Plan de Prevención y control frente a la infección por EPC en la Comunidad de Madrid. Versión 1-sept.2013. Available from: <http://www.madrid.org/cs/>
5. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(19):1804-13.
6. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske C, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16(2):112-22.
7. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*. 2010;300(6):371-9.
8. Tzouveleki L, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios P, Daikos G. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(4):682-707.
9. Curcio DJ. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Revista argentina de microbiología*. 2011;43(3):203-11.
10. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36:S8-S14.
11. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(6):546-53.
12. Salles M, Zurita J, Mejía C, Villegas

- M. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiology and Infection*. 2013;141(12):2459-72.
13. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Current opinion in infectious diseases*. 2010;23(4):332-9.
 14. Bush K. The ABCD's of β -lactamase nomenclature. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19(4):549-59.
 15. Silva-Sanchez J, Garza-Ramos JU, Reyna-Flores F, Sánchez-Perez A, Rojas-Moreno T, Andrade-Almaraz V, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* causing nosocomial infections in Mexico. A retrospective and multicenter study. *Archives of medical research*. 2011;42(2):156-62.
 16. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;73(4):354-60.
 17. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(9):1138-43.
 18. Pardo JRP, Villar SS, Ramos JCR, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32:41-8.
 19. TUMBARELLO M, Repetto E, Trecarichi E, BERNARDINI C, DE PASCALE G, Parisini A, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiology and Infection*. 2011;139(11):1740-9.
 20. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Cifton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(2):498-504.
 21. Upadhyay S, Mishra S, Sen MR, Bhattacharjee A. Role of Carbapenemases in Antibiotic Resistance of Gram Negative Organisms and Their Detection. *RECENT ADVANCES IN MICROBIOLOGY*. 101.
 22. Bertrand X, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa between 2004 and 2009 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clinical therapeutics*. 2012;34(1):124-37.
 23. Samuelsen Ø, Toleman MA, Sundsfjord A, Rydberg J, Leegaard TM, Walder M, et al. Molecular epidemiology of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(1):346-52.
 24. Lledo W, Hernandez M, Lopez E, Molinari O, Soto R, Hernandez E, et al. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing

Determinación de factores que afectan la adherencia al tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus 2, que acuden a un club de diabéticos

Gabriela Aguinaga Romero¹, Francisco Barrera²

1 Cátedra de Epidemiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

2 Médico internista, Ministerio de Salud Pública, Quito, Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1):69-78

Resumen

Objetivos: Los objetivos básicos fueron: 1) Describir los hallazgos de laboratorio y los factores de riesgo relacionados a esta patología; 2) Evaluar el estilo de vida de los pacientes diabéticos estudiados y la adherencia a la terapia.

Material y métodos: Este es un estudio epidemiológico descriptivo observacional de corte transversal de punto, que se realizó con 250 pacientes, usuarios del Club de Diabéticos del Centro de Salud de Chimbacalle, del Área de Salud N°. 4, en 2010. Los criterios de inclusión utilizados fueron pacientes que asistieron a la campaña de control de laboratorio y llenaron la encuesta de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, organizada por el club de diabéticos del mismo centro, en mayo de 2010; que son miembros activos del Club y, que firmaron el Consentimiento Informado. Se aplicó los test de IMEVID, el test de Morisky-GreenLevin y la calculadora de riesgo cardiovascular del United Kingdom Prospective Diabetes Group.

Resultados: 81.6% son mujeres, 62.4% están casadas, 98.4% son mestizas, 56.8% tienen tan sólo instrucción primaria, y el 55.2% se dedican al trabajo doméstico. 85.2% tiene sobrepeso y obesidad, 59.6% tiene niveles altos de LDL, 58% niveles bajos de HDL colesterol, 38.8% tiene HTA, 23% son fumadores. La edad promedio de edad al diagnóstico de diabetes fue de 52.8±11.4 años. Prevalencia de estilo de vida adecuado en tan sólo el 34.8% (IC95%) de los pacientes; mientras la prevalencia de adherencia al tratamiento fue tan sólo del 45.2%

Conclusiones: Los pacientes analizados se enmarcan dentro de un perfil socio-demográfico caracterizado por ser mujeres, mestizas, menores de 65 años, con instrucción primaria (primer nivel) y que se dedican a las labores domésticas. Los pacientes analizados son mujeres diagnosticadas de DM en promedio a los 52 años, con niveles de LDL altos y HDL bajo, con HTA asociada e hipercolesterolemia, la obesidad se presenta en un 85% de los casos y en aproximadamente 59% de los pacientes estudiados la HbA1c es mayor al 7% lo que demuestra claramente un pobre control de la glicemia individual. Se calificó como estilo de vida adecuado a quienes mostraron un puntaje de estilo de vida total >a 75; encontrándose un estilo de vida adecuado en tan sólo el 34.8% de los pacientes; mientras la prevalencia de adherencia al tratamiento fue tan sólo del 45.2%.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; adherencia al tratamiento; perfil socio-demográfico; estilo de vida; Test IMEVID; Test Morisky-GreenLevin; calculadora de riesgo cardiovascular; Hemoglobina glicosilada.

Correspondencia: Gabriela Aguinaga Romero, MD, MPH • gabrielaaguinaga@yahoo.com
Recibido: 07/09/13 • Aceptado: 12/02/14

Determination of affecting factors to treatment adherence in Diabetes Mellitus 2 patients, who attend a diabetic support patients club

Abstract

Objectives: It set two main objectives: 1) Describe the clinical findings and laboratory results related with this medical condition; 2) Assess the life style of the patients with diabetes and their treatment adherence.

Material and Methods: This is a descriptive cross-sectional epidemiological study performed with 250 patients who use to attend a support group called Diabetic Club, located at Chimbacalle Medical Center, Health Area No. 5, in 2010. Inclusion criteria were patients who did attend to laboratory testing campaign and filled the treatment adherence survey, this event was organized by the Diabetic Club. All the patients signed the Informed Consent. IMEVID test, Morisky-GreenLevin test and the software to calculate the cardiovascular risk were applied; the last one belongs to United Kingdom Prospective Diabetes Group.

Results: 81.6% of the patients were women, 62.4% are married, 98.4% were mestizas, 56.8% had only first level school education, and the 55.2% do domestic work at home. 85.2% of the patients had overweight and obesity, 59.6% high LDL levels, 58% low HDL cholesterol levels, 38.8% had hypertension and 23% were tobacco users (smokers). Average age for the Diabetes diagnostic was 52.8 ± 11.4 years. Lifestyle prevalence was adequated only in 34.8% (CI95%) of patients, while the treatment adherence was of 45.2% only.

Conclusions: Analyzed patients had a special social and demographic status characterized by women of less of 65 years, with lower education, who work in domestic activities at home. Those women are diagnosed of Diabetes at 52 years, they have high LDL levels, low HDL levels, hypertension and high cholesterol, 85% of cases have overweight and obesity and ~59% of patients have HbA1c lower than at 7% fact that clearly shows a poor control of glycemic status. It considered a good life style, individuals who did get >75 points in the IMEVID test; it showed a good lifestyle prevalence in only 34.8% of patients while the pharmacological treatment prevalence was only of 45.2%.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2; treatment adherence; social and economic status; lifestyle; IMEVID test; Morisky-GreenLevin test; cardiovascular risk calculator software; Glycosilated Haemoglobin

Introducción

En el año 2010, la Diabetes y sus complicaciones se posicionaron como la tercera causa de morbilidad y primera de mortalidad en Ecuador¹, esto significa que las prioridades en Salud Pública deberán cambiarse para afrontar esta necesidad emergente, en particular en países en desarrollo como el nuestro, que deberá reflejar un cambio trascendente en las políticas de salud a mediano y largo plazo.

El abordaje de este tema implica de forma implícita el manejo adecuado de los pacientes, el mismo que pasa necesariamente por el tema de la adherencia al tratamiento, como garantía

de cumplimiento y de mejoría de la condición de salud a largo plazo. Este trabajo de investigación tratará de explicar algunos de los elementos que rodean esta condición médica, tomando como modelo la atención ambulatoria de pacientes en un centro de salud público.

Para empezar, se define como Diabetes Mellitus (DM) a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de la insulina, acción de la insulina o de ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada a largo plazo con daños, disfunción y falla de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos².

La prevalencia de DM está aumentando rápidamente. La carga económica de esta enfermedad supera los 130 mil millones de dólares por año en USA³. Es por ello que el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz de esta enfermedad puede mejorar enormemente la tasa de complicaciones asociadas y la calidad de vida de los pacientes.¹¹⁻¹⁴

Cabe citar también, que es importante referir la relación que existe entre las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT), con el estilo de vida de cada individuo, ya que algunos de sus componentes como la alimentación, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, se han asociado al curso clínico y al control de Diabetes Mellitus (DM), la obesidad, dislipidemias, de la hipertensión arterial y de la insulino-resistencia⁴.

Las ECNT, se han convertido también en un problema de Salud Pública, en el ámbito nacional y mundial, ya que contribuyen como responsables de las principales causas de muerte prematura y discapacidad en la mayoría de países de las Américas, al representar entre el 60% y 70% de todas las defunciones de la región⁵. La DM es una de las ECNT que causa mayor impacto socio-sanitario y en la economía de la salud, no solo por su elevada frecuencia sino sobre todo por las consecuencias de las complicaciones crónicas que causa; entre ellas, el importante papel que desempeña como factor de riesgos de aterosclerosis y de patología cardiovascular⁶.

Es así que para el año 2000, el número de personas que padecían diabetes en el mundo, se estimó en 35 millones, de las cuales el 54% (19 millones) vivían en América Latina y El Caribe. Se estima que el número total de casos de Diabetes llegará a 64 millones en el 2025, de los cuales el 62% (40 millones) corresponderá a América Latina y El Caribe⁷; debido en especial al envejecimiento, urbanización y aumento de la población. En Ecuador, la DM es la primera causa de mortalidad reportada por el INEC durante los años 2007 y 2008¹.

Por otro lado, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa entre el 85 al 90% del total de casos de diabetes; y su aparición se asocia a cambios actuales en el estilo de vida, cambios que van desde la migración de las poblaciones rurales hacia las áreas urbanas, hasta la presencia de creciente y progresiva hacia la obesidad que

aumenta con el sedentarismo urbano^{7,15-17}.

A esto se suma que el costo de la DM y en particular de sus complicaciones que afectan tanto al paciente como a los sistemas de salud. El valor económico de la DM2 no solo consiste en el tratamiento de la enfermedad, sino también en el control y la prevención de las complicaciones macro y micro vasculares a largo plazo⁸. El tratamiento de un paciente con DM2 tiene un costo médico medio de 1,5 veces más que los de una persona sin esta enfermedad. La presencia de complicaciones microvasculares, duplica los costos, mientras que la presencia de complicaciones macrovasculares los triplica. Cuando coexisten ambos tipos de patologías, se multiplican los costos hasta cinco veces más. Estos no solo tienen un impacto en términos económicos, sino también en la calidad de vida^{9,18}.

Esta condición médica está relacionada con el estilo de vida como citamos previamente, circunstancia que influye directamente en la adherencia del paciente al tratamiento médico. Se estima que la falta de adherencia terapéutica se aproxima al 50% en los pacientes que padecen ECNT. Al menos en la mitad de ellos, los beneficios potenciales de la terapia prescrita se ven disminuidos por falta de adherencia¹⁰.

Material y Método

Diseño del estudio:

Este es un estudio epidemiológico descriptivo observacional de corte transversal de punto.

Universo y población:

El estudio se realizó con todos los 250 pacientes (todo el universo), usuarios del Club de Diabéticos del Centro de Salud de Chimbacalle, del Área de Salud N°. 4, mayo de 2010. No se realizó cálculo de la muestra ya que no aplicaba.

Criterios de inclusión utilizados:

Pacientes que asistieron a la campaña de control de laboratorio y llenaron la encuesta de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, organizada por el club de diabéticos de Centro de Salud de Chimbacalle, en mayo de 2010; que son miembros activos del Club de Diabéticos del Centro de Salud de Chimbacalle y, que firmaron el Consentimiento Informado.

Criterios de exclusión:

Personas diagnosticadas de DM1; pacientes embarazadas; pacientes que no asistieron a la campaña de control de laboratorio y encuesta de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, organizada por el club de diabéticos de Centro de Salud de Chimbacalle en mayo de 2010; pacientes que no dieron su consentimiento.

Recolección de datos:

La recolección de datos se realizó de la fuente primaria, previa autorización de las respectivas autoridades y del responsable del club de diabéticos y previa firma de aceptación de los participantes en el Consentimiento Informado. Se aplicó posteriormente la encuesta estructurada para este fin conformada por datos socioeconómicos, el Cuestionario IMEVID y el Test de Morinsky Green Levine. Los datos de los resultados de: colesterol, HDL, LDL, triglicéridos HbA1c y micro-albuminuria, se tomaron de los registros de exámenes de laboratorio que se realizaron durante la campaña de prevención.

Plan de análisis de datos:

Se creó una base de datos en el software Excel 2007®, para depuración, análisis y transferencia al software SPSS® para windows versión 6.0 y el paquete estadístico Epi-info® versión 3.3.2. Las variables cualitativas se analizaron en frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas con comportamiento normal se expresaron en promedios y desviación estándar y las no normales empleando media y percentiles 25 y 75. Para el análisis inferencial en el caso de las variables no normales se usó el Test U de Mann Whitney y para las normales prueba T de Student, aceptando como válido un nivel de significación del 95% ($\alpha=0,05$). Para el cálculo del riesgo cardiovascular se utilizó la calculadora de riesgo del UKPDS (UKPDS Risk Engine 2.0® de Isis Innovation Ltd. 2001) que estima el riesgo con un intervalo de confianza del 95%, de individuos con DM2 de tener un enfermedad cardiaca, que está disponible sin cargo alguno a las organizaciones clínicas y no comerciales, sin perjuicio de los derechos de autor y condiciones. La variable dependiente de adherencia no farmacológica se analizó agrupando en 7 dimensiones. Se valoró siguiendo la metodología de López-Carmona, et al⁷⁷, en la cual las 25 preguntas tuvieron 3 opciones de respuesta con un valor de: 0, 2, 4. La calificación fue de 0 al 100. La puntuación por arriba del percentil 75 indica

un estilo de vida adecuado. La puntuación por debajo del percentil 75 indica un estilo de vida inadecuado. La variable dependiente de adherencia farmacológica se analizó con una puntuación del 0 a 4. La puntuación igual a 4 indica adherencia al tratamiento farmacológico y puntuación por debajo de 4 indica no adherencia al tratamiento farmacológico.

Aspectos éticos:

Previo a la entrevista se solicitó a los pacientes firmar un consentimiento informado (ver anexo), basado en los principios de la Declaración de Helsinki. El documento fue leído y explicado por el encuestador a cada participante siendo incluidos en el estudio aquellos que firmaron la aceptación.

Resultados

Los resultados se presentan en dos grupos de datos: a) Hallazgos de laboratorio y factores de riesgo; b) Evaluación de la adherencia.

Grupo A de resultados: hallazgos de laboratorio y factores de riesgo

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo modificables en la muestra analizada

Factores	Prevalencia% (IC _{95%})
Sobrepeso y obesidad	85.2 (80.8 – 89.6)
LDL alto	59.6 (53.5 – 65.7)
HDL bajo	58 (51.9 – 64.1)
Hipercolesterolemia	42.8 (36.7 – 48.9)
Hipertensión Arterial Sistólica	38.8 (32.8 – 44.8)
Fumador (actual / pasado)	23.2 (18 – 28.4)
Hipertrigliceridemia	16.4 (11.8 – 21)

Fuente: Encuestas realizadas, Chimbacalle, Mayo 2010.
Elaboración: Autora

Tabla 2. Prevalencia de riesgo cardiovascular utilizando la encuesta del estudio UKPDS en los casos estudiados.

Riesgo Cardiovascular	Nivel de riesgo % (IC95%)				
	Bajo	Leve	Moderado	Alto	Muy alto
Riesgo coronario	85.6 (81.2-90)	7.6 (4.3-10.9)	4.4 (1.9-6.9)	2.4 (1.9-6.9)	-
Riesgo coronario fatal	92.8 (89.6-96)	2.8 (0.8-4.8)	3.6 (1.3-5.9)	0.8 (nc)	-
Riesgo de stroke	96.4 (94.1-98.7)	-	1.2 (nc)	2.0 (0.3-3.7)	0.4 (nc)
Riesgo de stroke fatal	100	-	-	-	-

NC no calculable

Fuente: Encuestas realizadas, Chimbacalle, Mayo 2010.
Elaboración: Autora

La tabla 1 muestra la prevalencia de los factores de riesgo del laboratorio en las muestras estudiadas.

La edad promedio de edad al diagnóstico de diabetes fue de 52.8 ± 11.4 años. La mayoría de los pacientes están en el grupo entre los 42 y 65 años de edad, mientras que el total de pacientes analizados, entre 30 a 75 años de edad. En cuanto control glucémico, la cifra promedio de hemoglobina glicosilada para la muestra general fue de $7.8 \pm 1.7\%$ (Rango: 5.18-14%). En cuanto al control glucémico, el 40.8% (n=250) mostraron un buen grado de control, sin embargo, hay un importante 59.2% que no alcanzan el control adecuado, según los datos analizados en detalle. HbA1c mayor a 7%, 59% de los pacientes; menor al 7%, 40.8%. La distribución de glucemia por frecuencias indica que existe un porcentaje importante 12.8% de diabéticos con hemoglobina glicosilada de más de 10%. La distribución de las frecuencias del grado de control glucémico fueron %HbA1c menor a 6, 10%; 6 a 7, 30,8%; de 7 a 8, 23,2%; de 8 a 9, 15,2%; de 9 a 10, 8%; mayor a 10, 12,8%.

Es interesante citar que si sumamos el nivel de riesgo moderado y alto de desarrollar una enfermedad coronaria, este suma un 6.8% que vendría a ser significativo en este grupo de pacientes. Sin embargo, el riesgo bajo sigue siendo el más prevalente.

Tabla 3. Puntajes promedio de estilo de vida por escala evaluada y global, usando el cuestionario IMEVID (Instrumento para Medir el Estilo de Vida en Diabéticos)

Escala	Promedio	p25	p75
Nutrición	25.92	24	28
Actividad Física	7.62	6	10
Consumo de tabaco	7.68	8	8
Consumo de Alcohol	6.74	4	8
Conocimiento sobre diabetes	5.4	4	8
Emociones	4.4	0	8
Adherencia terapéutica	13.3	12	16
Estilo de vida global	71	66	78

[Test desarrollado por: López-Carmona JL et al. Rev Salud Pub México, 2003, 45(4): 259-68]

Fuente: Encuestas realizadas, Chimbacalle, Mayo 2010.

Elaboración: Autora

Grupo B de resultados: adherencia al tratamiento y estilo de vida

Tabla 4. Cruce de variables entre la prevalencia de estilo de vida en relación con las variables demográficas analizadas, usando el cuestionario IMEVID (Instrumento para Medir el Estilo de Vida en Diabéticos) y los datos socio-demográficos de la muestra

Variables	Prevalencia de Estilo de Vida adecuado
	% (IC _{95%})
Género*	
Masculino (n=46)	43.5 (29.1 – 57.8)
Femenino (n=204)	32.8 (26.4 – 39.2)
Edad**	
<65 años (n=162)	30.2 (23.1 – 37.3)
> 65 años (n=88)	43.2 (32.9 – 53.5)
Edad de diagnóstico*	
<50 años (n=105)	28.6 (19.9 – 37.2)
> 50 años (n=145)	39.3 (31.3 – 47.2)
Ocupación**	
QQDD – Otra actividad (n=213)	32.9 (26.6 – 39.2)
Desempleados – Jubilados (n=37)	45.9 (29.8 – 61.9)
Instrucción**	
Analfabeto – Primaria (n=166)	31.9 (24.8 – 38.9)
Secundaria – Superior (n=84)	40.5 (30 – 51)
Grado de control glucémico**	
Aceptable (HbA1c < 8%) (n=160)	39.4 (31.8 – 47)
Malo (HbA1c > 8%) (n=90)	26.7 (17.6 – 35.8)
Hipercolesterolemia*	
Presente (n=107)	36.4 (27.3 – 45.5)
Ausente (n=143)	33.6 (25.9 – 41.3)
HDL bajo*	
Presente (n=145)	39.3 (31.4 – 47.2)
Ausente (n=105)	28.6 (19.9 – 37.2)
LDL alto*	
Presente (n=149)	36.2 (28.4 – 43.9)
Ausente (n=101)	32.7 (23.6 – 41.8)
Hipertrigliceridemia *	
Presente (n=41)	36.6 (21.9 – 51.3)
Ausente (n=209)	34.4 (27.9 – 40.8)
Estado nutricional*	
Sobrepeso – Obesidad (n=213)	36.2 (29.7 – 42.7)
Normosómico (n=37)	27 (12.7 – 41.3)

* p>0.05 – Chi cuadrado / ** p<0.05 – Chi cuadrado

Fuente: Encuestas realizadas, Chimbacalle, Mayo 2010.

Elaboración: Autora

Estilo de vida:

El estilo de vida se evaluó en las siguientes

esferas: nutrición, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, conocimiento sobre diabetes, emociones y adherencia terapéutica, utilizando el instrumento IMEVID, que es un baremo de evaluación. Los puntajes promedio de cada escala evaluada, así como sus percentiles 25 y 75¹⁸⁻²⁰.

Tabla 5. Cruce de variables entre la prevalencia de estilo de vida adecuado, en relación con la escala de riesgo cardiovascular (UKPDS)

Riesgo cardiovascular	Prevalencia de estilo de vida adecuado
	% (IC _{95%})
Coronario Fatal	
Normal (n=232)	35.3 (29.2 – 41.4)
Leve (n=7)	14.3 (nc)
Moderado (n=9)	33.3 (2.5 – 64.1)
Alto (n=2)	50 (nc)
Coronario No Fatal	
Normal (n=214)	33.6 (27.3 – 39.9)
Leve (n=19)	47.4 (24.9 – 69.9)
Moderado (n=11)	27.3 (0.9 – 53.6)
Alto (n=6)	50 (10 – 90)
Stroke No Fatal	
Normal (n=241)	35.3 (29.3 – 41.3)
Leve (n=3)	33.3 (nc)
Moderado (n=5)	20 (nc)
Alto (n=1)	---
Stroke Fatal	
Normal (n=250)	34.8 (28.9 – 40.7)

nc = No calculable; Stroke= evento cerebro-vascular

Para el cálculo del riesgo cardiovascular se utilizó la calculadora de riesgo del UKPDS (UKPDS Risk Engine 2.0[®] de Isis Innovation Ltd, 2001)

Fuente: Encuestas realizadas, Chimbacalle, Mayo 2010.

Elaboración: Autora

Adherencia farmacológica:

Para determinar el grado de adherencia farmacológica, se aplicó el test de Morisky-Green Levine, se evaluaron un total de 4 preguntas, las cuales se calificaron como correctas e incorrectas. El gráfico muestra las respuestas al test por ítem consultado. La tabla siguiente muestra el cruce de variables de prevalencia de adherencia al tratamiento en relación a las variables socio-demográficas. La prevalencia de adherencia al tratamiento en relación con las Escalas de Riesgo Cardiovascular (UKPDS).¹⁸⁻²⁰

Se calificó como estilo de vida adecuado a quienes mostraron un puntaje de estilo de vida total >a 75; encontrándose una prevalencia de

estilo de vida adecuado en tan sólo el 34.8% (IC_{95%}) de los pacientes. Este valor se analizó usando el total de pacientes estudiados en los cuales el valor de 71 fue visto en tan sólo 87 pacientes (87/250 que equivale a 34.8%).

Se puede observar diferencias significativas en las variables edad, edad de diagnóstico de la patología, nivel de instrucción y grado de control glucémico.

Al analizar el puntaje total del test, la prevalencia de adherencia al tratamiento fue del 45.2% (IC_{95%} 39 – 51.4).

Discusión

Hallazgos de laboratorio y factores de riesgo.

Según lo observado, el grupo de pacientes analizado cubre el perfil clásico del paciente con riesgo cardiovascular alto, son en su mayoría mujeres con sobrepeso y obesidad, niveles de LDL altos y HDL bajo, con HTA asociada e hipercolesterolemia. La obesidad se presenta en un 85% de los pacientes analizados, hecho significativamente alto para este estudio, en comparación con estudios similares 4,6-9. Entre los factores de riesgo, se ha demostrado que la incidencia de DM2 aumenta después de los 40 años de edad, lo que corresponde con los resultados. Así mismo, las mujeres embarazadas mayores de 25 años de edad poseen un mayor riesgo de desarrollar Diabetes Gestacional, este hecho NO se ha analizado en el presente estudio, por lo que se deberá profundizar en este aspecto en estudios posteriores. De acuerdo a la literatura, alrededor del 85% de los pacientes con DM2 son obesos, siendo la obesidad abdominal la que constituye un mayor riesgo. El consumo de tabaco aumenta el riesgo entre 1,2 y 2,6 veces más de desarrollar DM2 en comparación con los no fumadores. El 6% de los hijos de pacientes DM tipo 1 desarrollan la enfermedad; mientras que en los parientes de primer grado de los pacientes con DM2, el riesgo de desarrollar la enfermedad es del 20 al 40%. Todos estos factores de riesgo coinciden con el grupo de pacientes estudiado.

La obesidad está relacionada directamente con los cambios en el estilo de vida de las sociedades occidentalizadas, la calidad nutricional y además, con la pobreza 66. En USA se estima que la población obesa es de aproximadamente el 22% y que mayoritariamente esta se observa en hombres. La obesidad y sus complicaciones

consumen del 4 al 8% del presupuesto total en salud. Esta investigación refleja algunos de estos datos, aunque la variable del costo económico no se haya estudiado.

Las complicaciones más frecuentes en adultos obesos comprenden HTA, eventos cerebrovasculares, DM, apnea del sueño, cálculos vesiculares, incontinencia urinaria, infertilidad, complicaciones del parto, artritis, sobrecarga en la columna y articular, y depresión. Este es un problema preocupante a nivel mundial y, que no se lo ha podido controlar, por lo que debe ser abordado como un problema crónico que requiere tratamiento a largo plazo, y que requiere medidas extremas en el campo sanitario. Las modificaciones en los hábitos de vida constituyen la medida inicial para la prevención y tratamiento de los nuevos casos de DM2. La pérdida de peso y la reducción del tejido adiposo, especialmente, de la obesidad abdominal, disminuyen la resistencia a la insulina. Además, se ha demostrado que la reducción de peso permite reducir la dosis de fármacos utilizados.

Por otro lado, en aproximadamente 59% de los pacientes estudiado la HbA1c es mayor al 7% lo que demuestra claramente un pobre control de la glicemia individual. Las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) proponen reducir este marcador a $\leq 7\%$ mientras la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recomienda un control más estricto con un objetivo de $\leq 6.5\%$, en ambos casos los hallazgos encontrados están lejos de esta condición.

Este hallazgo refleja claramente que el acceso a un grupo de apoyo emocional (Club de Diabéticos) no garantiza un mejor control de la patología. Dato alarmante es que en aproximadamente 21% de los pacientes la HbA1c es $\geq 9\%$ del total de HbA, esto significa una clara falta de control de la DM2 y un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones. Esto significa que 1 de cada 5 pacientes analizados no tiene ningún control, y que las medidas ejecutadas no han cambiado significativamente su condición. A mayor sea el valor de HbA1c mayor será la probabilidad de que aparezcan complicaciones oculares, renales, neurológicas y cardiovasculares a largo plazo.

Los datos de prevalencia del riesgo cardiovascular,

usando la encuesta de UKPDS muestran que el riesgo fatal coronario y de eventos cerebrovasculares bajo en un 100% de los pacientes, sin embargo, el riesgo coronario llega a ser de moderado a alto en casi el 7% de los pacientes. Esto se asocia a los altos niveles de LDL que están presentes en $\sim 60\%$ de los pacientes y, a los bajos niveles de HDL presentes en un 58% de los pacientes. Esto significa que adicionalmente el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular se incrementa en los pacientes con DM2.

Estilo de vida del paciente diabético. El estilo de vida se evaluó en las siguientes esferas: nutrición, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, conocimiento sobre diabetes, emociones y adherencia terapéutica, utilizando el instrumento IMEVID, que es un baremo de evaluación. De acuerdo al test IMEVID, Instrumento para Medir el Estilo de Vida en Diabéticos, el estilo de vida promedio de los encuestados fue de 71 puntos, siendo un estilo de vida adecuado si este es superior a 75 puntos. Este instrumento es utilizado de forma ambulatorio y permite identificar conductas de riesgo, aceptadas como ciertas por los pacientes, que pueden ser potencialmente modificables mediante asesoría específica o integración de los sujetos a grupos de auto ayuda o de intervención específica. Se observó una prevalencia de estilo de vida adecuado en tan sólo el 34.8% (IC95%) de los pacientes. Esto significa que en términos generales la población analizada no llega al estándar establecido.

En este instrumento el mayor puntaje se lo asigna a la nutrición (de 0 a 36 puntos) seguido de la adherencia terapéutica (de 0 a 16 puntos). No deja de ser un instrumento subjetivo ya que puede ser manipulado por los pacientes, generando un sesgo relacionado a la expectativa del observado. A pesar de ello, es un instrumento que ha sido validado y puede ser útil con este propósito. Se puede observar diferencias significativas en las variables edad (< 65 años), edad de diagnóstico de la patología (≥ 50 años), nivel de instrucción (primaria) y grado de control glucémico ($< 8\%$ aceptable pero no ideal), en el cruce de variables entre la prevalencia de estilo de vida en relación con las variables demográficas analizadas, usando el cuestionario IMEVID (Instrumento para Medir el Estilo de Vida en Diabéticos) y los datos socio-demográficos de la muestra estudiada.

En cuanto a la relación entre el estilo de vida y la escala de riesgo cardiovascular, utilizando la calculadora de riesgo del UKPDS (UKPDS Risk Engine 2.0© de Isis Innovation Ltd. 2001) que estima el riesgo de que individuos con DM2 puedan tener un enfermedad cardiaca, que puede observar riesgo coronario no fatal en 47.4% de los pacientes y riesgo de evento cerebro-vascular no fatal en el 33.3% de los mismos. Estos valores representan un riesgo leve en estos pacientes, sin embargo, es un riesgo más elevado que en la población no afectada.

El test de Morinsky-Green Levin es un método indirecto que muestra una alta fiabilidad y está validado en varias poblaciones, valora actitudes del enfermo respecto a tratamiento. Se calificaron como cumplidores los pacientes que respondieron correctamente a las cuatro preguntas que lo forman, una pregunta inadecuada califica al paciente como incumplidor. Al analizar el puntaje total del test, la prevalencia de adherencia al tratamiento fue del 45.2%, es decir, los pacientes cumplidores del mismo. Medir el cumplimiento es difícil, ningún método ya sea directo o indirecto, está exento de limitaciones.

La toma de la medicación puede variar de semana en semana por lo que siempre será necesario realizar medidas repetidas durante el seguimiento clínico del paciente. Se conoce que muchos paciente se toman vacaciones terapéuticas que consisten en períodos de tiempo en los que los pacientes no toman la medicación, por ejemplo, los fines de semana o días festivos, esto desde ya implica un grado parcial de cumplimiento. En otras ocasiones el paciente tiende a sobre estimar el cumplimiento, por lo cual, esta valoración sigue siendo subjetiva.

Grupos de apoyo a los pacientes.

En este estudio se ha tratado de analizar la adherencia al tratamiento, como un efecto de los grupos de apoyo al paciente. Sin embargo, en muchas ocasiones, los pacientes crónicos reciben una atención fragmentada y discontinua, con descoordinación y falta de comunicación entre profesionales y el sistema asistencial, falta de información y falta de seguimiento de los programas activos, circunstancias que deberían ser analizadas en detalle en futuros estudios similares a este. Es posible, que todos estos factores hayan sido sub estimados, por lo cual se hace difícil establecer con precisión la

adherencia real al tratamiento.

Por ello, es clave que el paciente mediante la educación diabetológica mejore el conocimiento de la enfermedad y conozca cómo tratarla, integrando el autocontrol de la enfermedad en la vida cotidiana, mediante un programa planificado y progresivo, que sea coherente en los objetivos, flexible en el contenido, que cubra las necesidades clínicas individuales y psicológicas y que sea adaptable al nivel y contexto culturales.

En este estudio se observa claramente que el control glicémico no es el adecuado, en aproximadamente 21% de los pacientes la HbA1c es $\geq 9\%$. Establecer los determinantes que facilitan o no la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en los pacientes con DM2 es una pregunta que debe ser analizada desde varios aspectos.

En primera instancia, se podría decir que la participación de los pacientes con DM2 en grupo de apoyo como es el Club de Diabéticos facilita la adherencia y aunque exista evidencia científica que apoya el efecto beneficioso de las intervenciones educativas sobre el control metabólico, asumiendo que el grupo de apoyo es principalmente un grupo creado para educar al paciente, esta evidencia sigue siendo débil en este contexto. En general, se ha demostrado que la educación en diabetes mejora de forma modesta el control glucémico pero puede tener un impacto beneficioso en otras variables de resultado como son la pérdida sostenida de peso, el mejoramiento de la calidad nutricional y, sobre todo funciona como un grupo de soporte emocional, en donde los pacientes pueden reforzar sus capacidades para el manejo de la enfermedad.

Segundo, se ha comprobado que el manejo domiciliario (auto-manejo) de la terapéutica funciona de forma adecuada, siendo este el mecanismo más idóneo para mejorar la adherencia, se ha demostrado que el auto-manejo logra reducir hasta en un 1% la HbA1c. Esta claro en este estudio que no existe control glicémico en una gran cantidad de los pacientes, por lo cual inferir sobre si existe correlación entre el control del paciente y el grupo de apoyo no es consistente. El poco control de la glicemia analizada con el porcentaje de la HbA1c no refleja los cambios en el estilo de vida que

sustenten este hecho.

Por otro lado, las condiciones sociales y económicas en los pacientes estudiados, tomando como referente los grupos sociales mayoritarios, son trascendentes a la hora de estudiar la situación. De forma independiente a los hallazgos del estudio, las condiciones de salud actuales en el Ecuador no permiten establecer seguimiento apropiado a los pacientes, ya que la limitación de recursos no lo permite. Además, se ha observado que el problema nutricional, causa primaria de esta forma de Diabetes, no se puede resolver sin establecer políticas sociales a largo plazo que favorezcan la nutrición adecuada, el ejercicio y los ambientes saludables.

Este trabajo abre la puerta para futuras investigaciones en este tema, en particular orientadas a buscar el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con DM2. Se requieren estudios más amplios que abarquen otros temas como el manejo de la DM1, los estudios de fármaco vigilancia, el pronóstico y el manejo de las complicaciones a largo plazo.

Reflexiones finales

Sobre el Club de Diabéticos

Pocos estudios se han realizado sobre estos grupos de soporte al paciente. Aunque no se ha determinado con certeza científica su beneficio directo en la reducción permanente de la HbA1C, estos grupos podrían representar a largo plazo un mecanismo eficaz en el control de las complicaciones de la DM y de los estados comórbidos asociados. Sobre todo son un sistema de soporte emocional grupal que aumentan la auto estima del paciente y, facilitan su interacción familiar y social, lo que favorece el auto manejo domiciliario y el entendimiento de su propia enfermedad. Se recomienda realizar estudios randomizados doble ciego, de casos-controles, que analicen en detenimiento el impacto de estos grupos.

Sobre las tablas de valoración utilizadas

Toda tabla de valoración cae en algún momento en subjetividad, más aún cuando las mismas han sido realizadas con estándares extranjeros, con grupos étnicos distintos y con condicionantes socio-culturales diferentes. En el caso del test IMEVID, éste ha sido validado en grupos limitados de pacientes, con lo que existe una tendencia (bias/sesgo) que impide aún su generalización

en la población en general, no por ello deja de ser útil. Se sugiere validar este test con grupos más grandes de pacientes y tratando de focalizar la investigación en pacientes específicos. La calculadora de riesgo cardiovascular de la UKPDS fue realizada con estándares biométricos y biológicos de población caucásica, sería interesante ajustar la misma a la población Mestiza ecuatoriana que es una población tri-híbrida procedente de caucásicos, amerindios y afroamericanos. Este podría ser el tema en estudios posteriores.

Sobre el auto monitoreo domiciliario de glicemia

Es importante que todos los pacientes puedan controlar la glicemia en su domicilio. Se ha demostrado que este control personal y seguimiento individual influye directamente en la reducción de la HbA1C aún en los pacientes no tratados con insulina. Todo paciente debe tener en casa un dosificador de glucosa, se ha observado que quienes hacen automanejo (SBGM, self blood glucose monitoring) logran reducir la HbA1C hasta en un 1%. Los programas de Salud Pública deben recalcar la importancia de este proceso, con programas de financiamiento adecuado de dosificadores de glucosa individuales. De igual manera, el entrenamiento de destrezas individuales en el auto-cuidado es indispensable y mandatorio en este tipo de pacientes.

Sobre el control metabólico

Aunque la mayor parte de recomendaciones internacionales se basan en el control periódico de la HbA1C, no es este el único marcador de laboratorio que se puede utilizar. En pacientes adultos mayores se recomienda usar el test de fructosamina, de muy poco uso en Ecuador. Adicionalmente, otros marcadores biológicos del estado metabólico podrían ser utilizados. Aún se siguen buscando nuevos marcadores más específicos, sensibles y fiables para entender los procesos metabólicos en un individuo.

Conclusión

Los pacientes analizados se enmarcan dentro de un perfil socio-demográfico caracterizado por ser mujeres mestizas, menores de 65 años, diagnosticadas de DM2 en promedio a los 52 años, con instrucción primaria (primer nivel) y que se dedican a las labores domésticas. Los pacientes analizados presentan niveles de

LDL altos, niveles de HDL bajo, con HTA asociada e hipercolesterolemia, obesas en un 85% de los casos y en ~59% de las mismas con una HbA1c mayor al 7%; y en ~21% de los pacientes la HbA1c es $\geq 9\%$, lo que demuestra claramente un pobre control de la glicemia individual. Un estilo de vida adecuado se encontró en tan sólo el 34.8% de los pacientes; mientras la adherencia al tratamiento fue tan sólo del 45.2% (pacientes cumplidores). Se calificó como estilo de vida adecuado a quienes mostraron un puntaje de

estilo de vida total $> a 75$.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por la autora o autores

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

1. INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estadísticas Vitales y Egresos Hospitalarios. Ecuador 1987– 2010. Quito. [http://redatam.inec.gob.ec/cgi-bin/RpWebEngine.exe/PortalAction]
2. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Apr;19(2):93-6.
3. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 May;17 Suppl 1:S3-8
4. Ordúñez P. Cardiovascular health in the Americas: facts, priorities and the UN high-level meeting on non-communicable diseases. *MEDICC Rev.* 2011 Oct;13(4):6-10.
5. OPS/PAHO. La Diabetes en las Américas. *Boletín Epidemiológico,* 2011, 22(2):1-16
6. Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J. Epidemic of cardiometabolic diseases: a Latin American point of view. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2011 Apr;5(2):119-31
7. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14
8. Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2001 Nov;10(5):300-8
9. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 14;59(7):635-43
10. Gomes-Villas Boas LC, Foss MC, Freitas MC, Pace AE. Relationship among social support, treatment adherence and metabolic control of diabetes mellitus patients. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2012 Feb;20(1):52-8
11. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):31-40.
12. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al. CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med.* 2008 Jan;121(1):58-65.
13. American Diabetes Association, ADA Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care,* 2011; 34 (suppl 1): S62-S69
14. AACE/ACE. Position Statement on the use of Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes. *Endocrine Practice,* 2010, 16(2). 155-6
15. Rodbard HW, Jellinger PS. The American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) algorithm for managing glycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with the ADA/EASD algorithm. *Diabetologia.* 2010 Nov;53(11):2458-60.
16. Gale EA. Glucose control in the UKPDS: what did we learn? *Diabet Med.* 2008 Aug;25 Suppl 2:9-12.
17. Lawton J, Fox A, Fox C, Kinmonth AL. Participating in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): a qualitative study of patients' experiences. *Br J Gen Pract.* 2003 May;53(490):394-8.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71
19. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986 Jan;24(1):67-74.
20. López-Carmona JM, Ariza-Andraca CR, Rodríguez-Moctezuma JR, Munguía-Miranda C. Construcción y validación inicial de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Salud Publica Mex,* 2003; 45(4): 259-268
21. Guzmán JR, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, Cavalcanti S, Escaño F, Tambasia M, Duarte E; ALAD Consensus Group. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *Latin American Diabetes Association. Rev Panam Salud Publica.* 2010 Dec;28(6):463-71.

Niveles de ácido fólico en mujeres con antecedentes de abortos y/o recién nacidos con anomalías congénitas

Alicia Rodríguez¹, José Madero¹, Ramiro López-Pulles², Kléver Sáenz², Guillermo Fuenmayor², Fabricio González-Andrade²

1 Ministerio de Salud Pública, Quito, Ecuador.

2 Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 79-88

Resumen

Propósito: Establecer la existencia o no de deficiencia de ácido fólico, en mujeres que acudieron por atención del parto a los hospitales públicos de la red del Ministerio de Salud, de las provincias de Azuay, Guayas, Los Ríos, Manabí, Pastaza, Pichincha y Santo Domingo de los Tsachilas.

Material y métodos: Es un estudio transversal realizado en un grupo de mujeres con partos normales y otro con antecedentes de abortos e hijos con anomalías congénitas, durante un período de 12 meses. La muestra fue de 368 mujeres entre los 14 y 47 años de edad. Mujeres sanas fueron 114, con parto normal y recién nacido sano y 254 mujeres que presentaron abortos o un niño con anomalía congénita (AC). A todas se les midió los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario. Las muestras de sangre para establecer los niveles de Acido Fólico (AF) en las mujeres con parto normal, fueron tomadas en los tres primeros días posteriores al parto, en el grupo de mujeres con antecedentes de abortos y/o niños con AC se midió AF hasta después de 10 meses del evento. Adicionalmente se aplicó una encuesta para obtener información sobre: edad materna, paterna, antecedentes patológicos maternos, antecedentes patológicos de anomalías congénitas familiares, hábitos maternos, exposición a factores ambientales y aspectos sociales como: procedencia, ocupación y escolaridad.

Resultados: El 42.1% de las mujeres que participaron en el estudio reportaron anemia y presentaron una deficiencia de ácido fólico sérico del 0.5% (< 3.0 ng/mL) y niveles bajo de lo normal o no aceptables 11.4% (3.1-6.0 ng/mL). Mientras que la deficiencia de ácido fólico eritrocitario (indicador a largo plazo) corresponde a 1.4% (<160ng/mL). El grupo sin antecedentes (control), reportó el 1.8% de deficiencia de ácido fólico sérico y el grupo de mujeres con parto normal y recién nacidos sanos (casos) no reportó deficiencia. El 3% de los abortos espontáneos y el 2% de los abortos molares mostraron deficiencia de ácido fólico eritrocitario. El 28.6% del grupo de mujeres con hijos con AC reportaron niveles de AF sérico entre 3.0 y 6.0 ng/mL (niveles bajos o no aceptables) y el 10.7% con niveles bajos de AF eritrocitario. La mayoría de las AC no están fuertemente asociadas a variables biológicas, ambientales o ambas, lo que indica que sus orígenes son desconocidos.

Conclusión: Los niveles bajos de ácido fólico sérico y eritrocitario deben analizarse y considerarse para la corrección y ajustes de los programas de nutrición que incluyan la suplementación y fortificación de alimentos con ácido fólico complementados con un registro permanente y obligatorio de AC, como parte del Programa Nacional de Genética, cuyo fin será realizar vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas, encaminada a su prevención.

Palabras claves: Ácido Fólico sérico –Afs; Ácido Fólico eritrocitario – Afer; Aborto; Anemia; Anomalía Congénita-AC

Correspondencia: Fabricio González-Andrade • Facultad de Ciencias Médicas Universidad Central del Ecuador • Correo electrónico: fabriciogonzaleza@gmail.com
Recibido: 12/02/14 • Aceptado: 18/04/14

Levels of folic acid in Ecuadorian women who had eutocic delivery, and those that had abortions or children with congenital defects at birth

Abstract

Purpose: To measure the levels of folic acid in Ecuadorian women who had eutocic delivery, and those that had abortions or children with congenital defects at birth, in order to establish whether or not a deficiency of FA.

Methods: A cross-sectional study was made by a period of 12 months, in 368 women, mestizas, born and living in Ecuador, between 14 and 47 years of age, attending public hospitals in the healthcare network of the Ministry of Health after their pregnancy. sFA and rbFA were quantified using chemiluminescence, using as reference values with international standards criteria.

Results: It found a deficiency of sFA in 0.5% of patients analyzed, in 11.5% of patients was observed levels below normal or not acceptable. In relation to rbFA, deficiency was 1.4% and not acceptable values were present in 1.4% of patients. 3% of spontaneous abortions and 2.9% of molar abortions showed rbFA deficiency. 10.7% of mothers who had had a child with CD showed rbFA deficiency, which means a direct correlation with the CD. 28.6% of that mothers had a deficiency of sFA. 42.1% of women had chronic anemia.

Conclusion: In this study we found low levels of FA in postpartum women who had a child with congenital anomalies or spontaneous abortions, despite the intake of multivitamins during pregnancy and the mandatory fortification of flour with FA. It suggests diversify fortification of food to other general consumption products, such as plantain flour or pasteurized milk.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: folic acid fortification, quantification, pregnancy, abortion, neural tube defects

Introducción

Las investigaciones referidas desde hace 30 treinta años sugieren que la ingestión de vitaminas, durante el embarazo, disminuía la incidencia de algunos defectos congénitos severos. Varios estudios controlados, randomizados y estudios observacionales han demostrado que el consumo de ácido fólico durante el período periconcepcional, disminuye el riesgo de tener un hijo con un Defecto del Tubo Neural (DTN), que son Anomalías Congénitas (ACs) severas del sistema nervioso central (anencefalia, encéfalocele, meningocele, mielomeningocele), que ocurren antes de la 4ª semana de gestación. Estos estudios han demostrado la disminución tanto de la ocurrencia como de la recurrencia de los DTN^{1,2}. Varios estudios realizados en las últimas décadas han demostrado con mayor evidencia el rol protector del ácido fólico en relación con los DTN^{3,4}.

La información sobre los DTN en América Latina es escasa, no se dispone de registros de defectos congénitos basados en la población. Según el estudio Colaborativo Latinoamericano de anomalías congénitas (ECLAMC) que cubre 215.000 nacimientos por año correspondientes

a hospitales de América del Sur, señalan tasas por 10.000 nacidos vivos de DTN que se observan en el ECLAMC para 1997, donde la espina bífida presenta la mayor tasa 9,39⁵.

En general, las ACs pueden provocar abortos espontáneos y muertes prenatales y son una causa importante, aunque hasta ahora subestimada, de mortalidad y discapacidad de lactantes y niños menores de cinco años. Estas patologías pueden ser letales, provocar discapacidades duraderas y tener consecuencias negativas para las personas y familias⁶.

La incidencia de los DTN reportada en el mundo va desde 0.5 a 14 por cada 1000 nacidos vivos^{7,8}. La espina bífida es el defecto que se produce en el 50% de los casos de DTN, la anencefalia en el 40% y el encefalocele en el 10%⁹.

En el año 2004, el Proceso de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, realizó un estudio de corte transversal a nivel nacional sobre la prevalencia de la deficiencia de ácido fólico en mujeres en edad concepcional en las regiones de la Sierra y Oriente. Se determinaron los niveles plasmáticos de folatos y los niveles eritrocitarios de folatos. Los resultados evidenciaron una prevalencia de

deficiencia de folatos séricos del 5.1%¹⁰.

Un estudio observacional evaluó los defectos de nacimiento en Ecuador entre los años 2001 y 2007, refiere un total de 51.375 casos de ACs registradas, en un período de 7 años. Sobre el total de 16.679 admisiones, fueron de niños menores de 1 año, de edad y con una prevalencia de nacimiento, de 72.33/10,000 nacimientos. El 77% de las ACs registrados comprenden los 50 defectos de nacimiento más comunes observados en este grupo de edad. La hidrocefalia se ubica en el tercer lugar con una prevalencia de 3.77/ 10.000 nacimientos y con menor prevalencia otros defectos del tubo neural como la espina bífida 2.14 y encefalocele 0.48^{11,12}.

Se considera también que NO todos los DTN pueden ser prevenidos incrementando la ingesta de folatos. Los defectos más comunes reportados globalmente son la espina bífida y la anencefalia¹³. Además de los DTN la deficiencia de AF puede producir otras anomalías como cardiopatías congénitas¹⁴. También se ha citado al sobrepeso y la diabetes como factores de riesgo para los DTN¹⁵. Se ha demostrado que la administración periconcepcional disminuye la incidencia de DTN significativamente entre un 20% a 60%^{16,17}. Otro estudio demostró que la suplementación puede prevenir la recurrencia de DTN entre un 80% a 100% de los casos¹⁸.

De acuerdo al Instituto de Medicina, (Instituto of Medicina, IOM, USA) todas las mujeres en condiciones de quedar embarazadas deben tomar un suplemento que contenga 400 µg de ácido fólico diariamente y 600 µg/día en mujeres embarazadas.

Varios países como los Estados Unidos han promovido el carácter obligatorio en fortificar la harina de trigo que se consume para panificación con ácido fólico¹⁹, constituyéndose la fortificación de alimentos en una medida generalizada para prevenir una malformación congénita a nivel mundial²⁰. Sin embargo debería limitarse el uso de productos alimenticios comerciales en países que tienen programas masivos de fortificación y suplementos con el fin de evitar los efectos secundarios de dosis por encima de lo recomendado.

Los actuales programas de fortificación del trigo y maíz con ácido fólico están previniendo 22,000 o el 9% de los casos evitables con el ácido fólico

desde el 2006²¹, por lo que el número de países que fortifican el trigo y el maíz con ácido fólico se han incrementado en los últimos 2 años²².

La implementación del Programa Integrado de Micronutrientes en Ecuador, 1996, obliga a que toda la harina de trigo que se consume sea fortificada con hierro, ácido fólico y vitaminas del complejo B, además de proveer de suplementos con ácido fólico y hierro a mujeres en el periodo de gestación²³.

El presente estudio tuvo como propósito medir los niveles de ácido fólico en los tres primeros días posteriores al parto en mujeres ecuatorianas que tuvieron un parto eutócicos y en aquellas que presentaron abortos o niños con AC al nacimiento, con el fin de establecer si hubo o no deficiencia de Acido Fólico.

Sobre las anomalías congénitas

Al menos el 1% de la población mundial tiene una enfermedad de causa genética, y aproximadamente del 3 al 5% de los nacimientos totales presentan anomalías congénitas (ACs), la mitad de ellas prevenibles. Las cardiopatías congénitas son las anomalías más frecuentes, constituyen una importante causa de mortalidad en el período perinatal e infancia, alcanzando hasta un 20% de las muertes neonatales. La incidencia es de 8 a 10 por cada 1.000 nacidos vivos. Esta incidencia subestima el verdadero número de cardiopatías congénitas en fetos.

El riesgo de presentar un DTN aumenta cuando existen antecedentes familiares, de forma que mujeres con un embarazo previo afectado presentan un riesgo de recurrencia del 2-3% (10 veces más que la población general) y con dos embarazos previos de un 10-15%. Este riesgo también está aumentado en las mujeres con diabetes tipo 1 y en las que reciben tratamiento con algunos antiepilépticos (fenitoína, ácido valproico y carbamazepina).

Diferentes estudios observacionales y ensayos controlados han demostrado que la suplementación periconcepcional de ácido fólico disminuye entre un 50%-70% el riesgo de que un feto tenga un DTN. Recomiendan a todas las mujeres en edad fértil, especialmente a quienes están planeando su embarazo, consumir aproximadamente 400 microgramos (0.4 miligramos) de ácido fólico al día, y de 5 mg por día, en caso de tener antecedentes familiares de estos trastornos. El 95 por ciento

de los casos de las mujeres que tienen hijos con alguna discapacidad no tienen antecedentes clínicos en su familia de anomalías congénitas.

La Maternidad "Enrique Sotomayor" de la ciudad de Guayaquil, tiene el mayor volumen anual de nacimientos del país, sus cifras anuales son de 40.000 recién nacidos. Durante el año 1999 murieron en la maternidad 1425 neonatos por diversas causas, una de las más frecuentes fueron los defectos congénitos externos que son los que pueden identificarse fácilmente al nacimiento. Los Hospitales Pediátricos "Francisco de Icaza Bustamante" y "Roberto Gilberto Elizalde" de Guayaquil registran en la admisión, niños con cuadros mal formativos o sindrómicos de la unidad de cuidados Intensivos Neonatales, en una semana de trabajo de 7 pacientes hospitalizados, 6 eran malformados y en un mes de pesquisa la cifra ascendió a 14 casos.

El costo humano y social de estos problemas cuyo origen se conoce solo en una tercera parte de los casos, es incalculable. Las sociedades modernas que ya no tienen mucha capacidad de renovación por su baja tasa de natalidad prestan cada vez más atención a lo que se ha convertido en una de las primeras causas de mortalidad infantil. La mejor solución hasta el momento es su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento clínico oportuno.

El estudio establece la relación entre los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario con la presencia de anomalías congénitas y/o abortos espontáneos en mujeres en edad fértil correspondientes a las provincias que presentaron mayores prevalencias en el Ecuador.

Material y métodos

Diseño del proyecto

Estudio epidemiológico analítico, transversal realizado en dos grupos de mujeres: con parto normal y con antecedentes de abortos y con hijos con anomalías congénitas (casos-control), de base hospitalaria, que analiza la frecuencia de las anomalías congénitas, realizado por un período de 12 meses.

Universo

Las madres que han tenido antecedentes de abortos espontáneos e hijos con anomalías congénitas de provincias con mayores prevalencias en el último año.

Unidad muestral

Mujeres con antecedentes de aborto espontáneo y/o hijos con anomalías congénitas de las provincias de Azuay, Guayas, Los Ríos, Pichincha, Santo Domingo de los Tsachilas, Manabí y Pastaza.

Selección de la muestra

Se analizó una muestra de 368 mujeres ecuatorianas, mestizas, nacidas y residentes en Ecuador que acudieron a los hospitales públicos de la red del Ministerio de Salud Pública para la atención del parto de las provincias que presentaban mayor prevalencia de recién nacidos con AC.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: Mujeres con antecedentes de abortos espontáneos y niños con anomalías congénitas; mujeres en edad fértil, mujeres con hijos sanos, mujeres que aceptaron participar en el estudio. Exclusión: Mujeres con abortos provocados sean voluntarios o terapéuticos; mujeres que no aceptaron participar en el estudio.

Aspectos éticos.

El estudio se realizó bajo el control del Comité Ético del Ministerio de Salud Pública, se obtuvo el consentimiento informado de acuerdo a la cuarta acta de Helsinki.

Recolección de la información.

1. Datos hospitalarios: Se tomaron los datos de egresos hospitalarios de madres con abortos espontáneos, mola hidatiforme y otros productos anormales de la concepción, y de mujeres en el postparto inmediato de las provincias de: Azuay, Guayas, Manabí, Pichincha, Lo Ríos, Pastaza y Santo Domingo de los Tsachilas.
2. Los datos del domicilio de las mujeres seleccionadas para el estudio se tomaron de cada historia clínica. La convocatoria se realizó vía telefónica y en la sala de parto de los hospitales,
3. Recolección de datos: Se realizó a través de una encuesta que incluyó preguntas sobre la situación demográfica y socio-económica de los padres, antecedentes obstétricos y prenatales de la madre y condiciones de su último embarazo. El cuestionario fue validado en sus respuestas en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora en la ciudad de Quito.

Recolección de muestras de sangre para:

Determinación de ácido fólico: Para esta prueba se extrajo 5 mL de sangre venosa en dos tubos especiales, uno para la determinación de ácido fólico sérico y otra para ácido fólico eritrocitario. Se obtuvo el suero mediante centrifugación y colocados en tubos de vidrio

para su transportación hasta el laboratorio central localizado en la ciudad de Quito, siguiendo las normas establecidas en el manual de procedimiento. Los análisis se realizaron en un tiempo no mayor de 8 horas de tomada la muestra de sangre y procesada. Mediante la técnica de quimioluminiscencia. Para la definición de deficiencia se utilizaron valores estándares de referencia internacional.

Determinación de Hemoglobina: Las hemoglobinas fueron realizadas en cada hospital utilizando 10 µg de sangre capilar y luego procesadas con un equipo hemoglobímetro Hemocue® (Quest Diagnostics®, Sweden). Los coeficientes de variación aceptados fueron del 1,5%. Los resultados de los análisis fueron entregados inmediatamente y referidos al médico de cada hospital para su tratamiento en el caso de presentar anemia.

Análisis de las muestras de sangre: Se utilizaron los estándares y normas establecidas para cada uno de los exámenes sujetos del estudio. Se utilizó el método de Quimioluminiscencia. Los resultados de los análisis fueron enviados a las Unidades de salud para ser entregados a las pacientes del estudio.

Recolección de datos: Los datos fueron recolectados mediante procedimientos estandarizados en formularios específicos diseñados para el estudio.

Análisis de datos

Los datos se ingresaron en el programa EpiInfo 6.0 y SPSS 17.0, se realizaron estadísticas descriptivas básicas de todas las variables maternas y de las mujeres con niños que tuvieron anomalías congénitas.

Se realizaron pruebas de asociación de variables dependientes con las variables independientes, (X^2 de Pearson y el test de U de Mann-Whitney).

Resultados

Aspectos Generales.

Se encuestaron a 375 mujeres provenientes de las provincias de: Azuay Guayas, Los Ríos, Manabí, Pichincha y Santo Domingo de los Tsachilas. 368 muestras de sangre fueron analizadas, 7 muestras no fueron procesadas por encontrarse hemolisadas o ser insuficientes. Los análisis estadísticos se tomaron en consideración de aquellas mujeres con datos bioquímicos de ácido fólico.

Tabla 1. Distribución de la muestra en las provincias.

Provincia	n	%
Pichincha	174	47,3
Guayas	52	14,1
Sto Domingo Tsachilas	43	11,7
Los Rios	40	10,9
Manabi	21	5,7
Pas taza	21	5,7
Azuay	17	4,6
Total	368	100.0

Fuente: Estudio. **Elaboración:** autores.

El promedio de edad de la madre fue de 27,5±7,80 años y del padre 30,77 ±8,76 años. El 66% de las madres realizan labores de casa y el 51,9% de los padres son empleados que cumplen diferentes actividades. El promedio de años cursados son 10 sin embargo el 2.2% no tuvo ningún año de escolaridad.

Tabla 2. Características demográficas

Variables	n=	%	X±DS
Edad de la madre	368		27.5±7.80
Edad del padre	368		30.77±8.76
Ocupación de la madre:			
QD	244	66.3	
Desocupado	12	3.3	
Obrero	18	4.9	
Empleado	53	14.9	
Estudiante	28	7.6	
Profesional Ejecutivo	7	1.9	
No responde	6	1.6	
Ocupación del padre:			
QD	0	0	
Desocupado	12	3.3	
Obrero	113	30.7	
Empleado	191	51.9	
Estudiante	27	7.3	
Profesional Ejecutivo	5	1.4	
No Responde	20	5.4	
Escolaridad			
Años de escolaridad de la madre	368		10.5±4.01

Fuente. Estudio.
Elaboración. Autores.

Antecedentes Obstétricos

Se incluyeron los parámetros básicos como: Número de gestas, número de abortos, cesáreas y el número de hijos con presencia de alguna anomalía congénita. El promedio de gestas fue de 2.99 ± 1.83 con un máximo de 11 gestas. El

mayor porcentaje se encuentra entre aquellas mujeres que tuvieron entre 1 a 2 gestas. El 65 % de las mujeres encuestadas tuvieron abortos. Entre 1 a 2 el 86%. El 25% se realizaron cesáreas y el 12 % tuvieron entre 1 a 3 hijos muertos. El 10.9% de las mujeres indicaron que tuvieron problemas para concebir, sin embargo solo el 2,2% se realizó tratamiento.

Tabla 3. Antecedentes obstétricos

Variables	n=	%
Gestas		
1-2	179	48,6
3-4	118	32,1
5-6	54	14,7
7-8	16	4,3
>9	1	0,3
Total	368	
Abortos		
1-2	206	86,2
>2	33	13,8
Partos		
1-2	191	69,0
3-4	63	22,7
>5	23	8,3
Total		
Cesáreas		
1-2	77	15
>2	83,7	16,3
Hijos muertos		
1-2	43	1
>2	97,7	2,3

Fuente. Estudio.
Elaboración. Autores.

Antecedentes prenatales en el último embarazo

Una de las enfermedades más frecuentes en el embarazo es la hipertensión arterial gravídica. En el presente estudio representa el 6,8% (25 mujeres). Las otras patologías como: diabetes, tuberculosis, cardiopatías no alcanzan el 1% cada una de ellas. Un total de 11 mujeres encuestadas manifestaron estar expuestas a químicos y/o radiaciones. Con respecto al consumo de medicamentos el 28,3% de las mujeres encuestadas no tomaron ninguno medicamento incluyendo vitaminas durante su embarazo. El antecedente de consumo de alcohol y de tabaquismo es mínimo.

Tabla 4. Antecedentes prenatales en el último embarazo

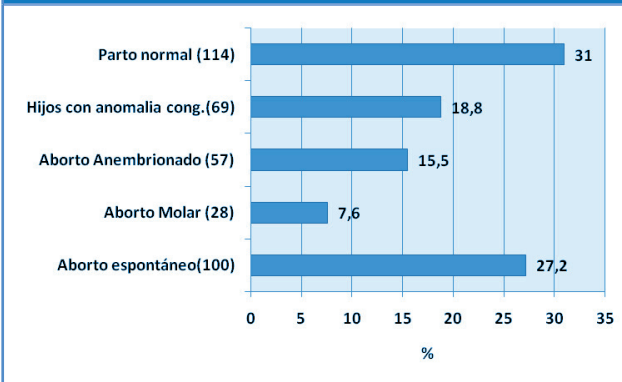
	n=368	%
Antecedentes último embarazo		
Hipertensión y pre-eclampsia	25	6,8
Cirugía Pélvica	2	0,5
Tuberculosis	1	0,3
Cardiopatías	1	0,3
Otras no detalladas	37	10,1
Ninguna	302	82,1
Enfermedades		
Rubeola	2	0,5
Toxiplasmosis	1	0,3
Varicela	2	0,5
Sífilis	1	0,3
VIH	3	0,8
Ninguna	359	97,6
Tomo los siguientes medicamentos		
Antibióticos	22	6,0
Analgésicos	5	1,4
Antiepilépticos	1	0,3
Hormonas	3	0,8
Cumarínicos	1	0,3
Vitaminas	214	58,2
Antiparasitario	1	0,3
Otros	15	4,1
No sabe	2	0,5
Ninguno	104	28,3
Ingesta de alcohol		
Si	2	0,5
No	366	99,5
Tabaquismo		
Si	4	1,1
No	364	98,9

Fuente. Estudio
Elaboración. Autores

Condiciones del último embarazo.

De las 368 mujeres, 114 tuvieron partos normales sin ninguna complicación y sus hijos sanos. Este grupo corresponde al control. Las 254 mujeres restantes corresponden aquellas que indicaron haber sufrido de abortos o con hijos que presentaban alguna anomalía congénita.

De las 368 mujeres, 69 (37,7%) reportaron el nacimiento de su último hijo/hija con una de las anomalías congénitas de acuerdo a la clasificación del CIE 10. Un total de 7 niños/niñas (10,1%) presentaron más de una AC. El 1,6% de las mujeres tuvieron otros hijos con AC. **Tabla 5.**

Gráfico 1. Condición de su último embarazo

Fuente. Estudio
Elaboración. Autores

Tabla 5. Anomalías congénitas reportadas

Anomalías congénitas reportadas – CIE10	n=	%
Q90 .0– Síndrome de Down	9	13,2
Q24.6 – Cardiopatía congénita	4	5,9
Q66.8 – Pie equinovaro	3	4,4
Q35.9 – Paladar hendido	2	2,9
Q20.5 – CIA comunicación intra-auricular	2	2,9
Q71.3 – Agenesia de dedos	2	2,9
Q79.0 – Hernia diafragmática	2	2,9
Q79.3 – Gastrosquisis	2	2,9
Otras anomalías únicas	43	62,3
Total	69	100,0
Otras malformaciones múltiples		
Q24.6 – Cardiopatía congénita	2	28,6
Q02 .0– Microcefalia	1	14,3
Q18.0 – Otras malformaciones congénitas de cara	1	14,3
Q99.0 – Otras anomalías cromosómicas no clasificadas	1	14,3
Q35.9 – Paladar hendido	1	14,3
Q79.3 – Gastrosquisis	1	14,3
Total	7	10,14

Fuente: Estudio. Elaboración: autores.

Las provincias de Pichincha, Guayas, Manabí y Sto. Domingo de los Tsachilas, presentan prevalencias de niños con ACs.

Características generales de mujeres con hijos con ACs

El promedio de edad de la madre fue de 28 años \pm 7,9 con un máximo de edad de 47 años. El promedio de escolaridad de 11,5 \pm 4,4 años. El 2,9% no tienen ningún año de escolaridad. La mayoría de los niños con anomalías congénitas son de sexo masculino, 69,9%, femenino el 39,1%. Razón 1,78:1. Tres niños nacieron muertos al momento del parto y 21 niños (31,8%) fallecieron

en los últimos 12 meses por complicaciones perinatales de diversa índole, como no se realizó autopsias no podríamos establecer si la muerte estuvo relacionada con una AC mayor a nivel interno.

Sin embargo, este valor de muerte perinatal es alto para el promedio nacional lo que significaría que hay correlación con los problemas genéticos. Ninguna de las mujeres que tuvieron hijos con AC tuvo antecedentes de familiares con patologías similares o consanguinidad, lo que significa que el problema sigue siendo multifactorial. El promedio de la edad gestacional fue de 36,5 semanas \pm 3,1 con rango de 26 a 40 semanas. El 10%⁷ de estas mujeres con niños con anomalías congénitas indicaron haber estado expuestas a compuestos químicos durante su embarazo, no se especificó sobre el tipo de químicos. Siete mujeres reportaron haber sufrido de hipertensión arterial en su embarazo, el 71% de ellas indicaron no haber sufrido de ninguna dolencia.

Tabla 6. Características de mujeres con hijos con anomalía congénitas, n=69

VARIABLES	n=	%
Nacieron		
Niños que nacieron muertos	3	4
Niños que fallecieron el último año	21	31,8
Género		
Masculino	42	60,9
Femenino	27	39,1
Ocupación de la madre		
QD	52	75,4%
Empleado	11	15,9
Otros	6	5,7
Anemia (< 11 mg/dL)	21	30,4
Edad promedio en años		
	X \pm SD	Rango
Madre	28,03 \pm 7,9	17 ^a 47
Padre	31,03 \pm 8,5	18 ^a 49
Valores de Hemoglobina		
	X \pm SD	Rango
Hb (mg/dL)	13,1 \pm 1,4	8,5 – 16,7

Fuente. Estudio.
Elaboración. Autores.

Niveles de Acido Fólico

La cuantificación de ácido fólico sérico y ácido fólico eritrocitario se realizó mediante la técnica de quimioluminiscencia en un laboratorio clínico de la ciudad de Quito con Certificación Internacional ISO 9001. Se utilizó como valores de referencia para deficiencia, cuando la

cuantificación de ácido fólico sérico fue de <3 ng/mL (7nmol/L) y niveles bajos o no aceptables entre 3.0 a 6.0 ng/mL. Para ácido fólico eritrocitario, valores menores a 160 ng/mL (363 nmol/L) fueron deficientes y entre 160 a 200 ng/mL, bajos. Con la finalidad de definir los grupos de análisis, se compararon los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario entre las mujeres con partos normales y los grupos restantes patológico, cuyos valores se encuentran en la **tabla 7**. Existe diferencia aunque ésta no es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla 7. Niveles promedio de ácido fólico sérico y eritrocitario de acuerdo al grupo y subgrupos estudiados en pacientes sin deficiencia

Grupos	n=	Ácido fólico sérico (ng/mL) X ± SD	Ácido fólico eritrocitario (ng/mL) X ± SD
Parto normal con hijo sano (controles)	114	10,2 ± 5,6	456,2 ± 151,1
Aborto o hijos con AC (casos)	254	11,7 ± 6,9	452,6 ± 189,3
Muestra general	368	11,2 ± 6,6	453,7 ± 178,2
Subgrupos (casos)			
Aborto espontáneo	100	11,5 ± 7,3	456,6 ± 196,6
Hijos nacidos con AC	69	12,1 ± 7,2	476,4 ± 199,6
Aborto anembrionado	57	11,3 ± 5,9	428,0 ± 172,4
Aborto molar	28	12,4 ± 7,3	430,1 ± 169,2

* $p > 0,05$ (test U de Mann-Whitney). AC= anomalía congénita; SD= standard desviación

Fuente. Estudio
Elaboración. Autores.

La **tabla 8** muestra la deficiencia de ácido fólico sérico y eritrocitario, prevalencia en porcentajes por número de casos. El 0,5% del total de las muestras analizadas presentaron deficiencia de ácido fólico sérico y el 11,4% niveles bajos. Con respecto al ácido fólico eritrocitario (reserva) el 1,4% deficiente y 1,4% nivel bajo. Esta deficiencia es mayor cuando se analiza por subgrupos. Con respecto a los grupos casos y controles, la deficiencia de ácido fólico sérico se presenta en el grupo control con 1,8 %, mientras que la deficiencia de ácido fólico eritrocitario se presenta en el grupo de mujeres con hijos con patologías de AC.

Valoración de Anemia

Niveles de hemoglobina: Se cuantificó Hemoglobina usando el sistema Hemocue® (Quest Diagnostics®, Sweden), que determina en forma rápida valores de hemoglobina en el

rango de 0.0 a 25.6 g/dL por fotometría a 570 nm. Las lecturas de hemoglobina se realizaron a 368 mujeres. El promedio de niveles de hemoglobina fue de 12,8 mg/dL y una DS de 1,88 con un rango de 6,1 a 17,6.mg/dL. La prevalencia de anemia es alto en mujeres en el post parto inmediato biológicamente es explicable por la pérdida de sangre al momento del parto.

Tabla 8. Distribución de los niveles de ácido fólico sérico (AFs) y eritrocitario (AFer) según el tipo de pacientes

n=		AFs, deficiencia < 3.0 ng/mL	AFs, niveles bajos 3.0 a 6.0 ng/mL	AFer, deficiencia < 160 ng/mL	AFer, niveles bajos 160-200 ng/mL
368	Total	0,5% (2)	11,4% (42)	1,4% (5)	1,4% (5)
114	Parto normal con hijo sano (controles)	1,8% (2)	4,4% (5)	0	0
254	Con patología (casos)	0	15% (38)	2% (5)	2% (5)
Subgrupos (casos)					
100	Aborto espontáneo	0	13% (13)	3% (3)	1% (1)
28	Aborto molar	0	2,9% (2)	2,9% (2)	2,9% (2)
57	Aborto anembrionado	0	8,8% (5)	0	0
69	Parto con hijos con AC	0	28,6% (8)	0	10,7% (3)

Deficiencia si es <3 ng/ml (7nmol/l) ó <160 ng/ml (363 nmol/l). AC= anomalía congénita

Fuente. Estudio
Elaboración. Autores.

Tabla 9. Valores de hemoglobina observados

Condición	n=	X±DS	Anemia Hb % < 11g/dL
Aborto	185	13,2±1,71	34,6
Hijos con AC	69	13,1±1,40	30,4
Partos normales	114	11,8±2,05	61,4
Total	368	12,8±1,88	42,1

Fuente. Estudio
Elaboración. Autores

Discusión

Alrededor del 40 a 50% de las causas de los defectos de nacimientos son desconocidos; 20% son atribuidos a la combinación de factores hereditarios y ambientales; 8 a 10% a una mutación en un único gen; 6% a cromosomas anormales y 5% a una enfermedad materna.

Entre el 2001 al 2007, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) fueron registrados 51375 casos de AC de los cuales corresponden a menores de un año 16769 (72,33 por 10000 nacimientos). La malformación más común en este grupo de edad fue el labio fisurado 4,57%, los defectos cardíacos de nacimiento 4,4%; hidrocefalia 3,77%; síndrome de Down 3,70%. En los niños de 1 a 5 años la falta de descenso de testículo fue el defecto más común y el labio fisurado ocupó el segundo lugar

Los resultados del presente estudio, muestra que el 0,5% del total de mujeres analizadas presentan deficiencia de ácido fólico sérico, (<3ng/mL (7nmol/L), mientras que el 11,4% presentaron valores bajos entre 3 y 6 ng/mL. El AF sérico es un buen indicador de la ingesta reciente de folatos en la dieta y estos niveles caen dentro de las primeras tres semanas, lo que explicaría que estos niveles bajos están en relación directa con el parto. El 1,8% del grupo control presentó deficiencia de ácido fólico.

Con respecto al AF eritrocitario se reportaron deficiencias del 1,4%. (<160ng/dL) y niveles bajos de 1,4% (160-200ng/dL). El AF eritrocitario es un indicador a largo plazo que corresponde a sus reservas y estos niveles pueden permanecer iguales por 3 a 4 meses. En el presente estudio se registra a 69 mujeres con niños con anomalías congénitas. El 13,2% con síndrome de Down, el 5,9% con cardiopatía congénita, y el resto con otras patologías. Las cardiopatías congénitas corresponden a las malformaciones congénitas más frecuentes.

Generalmente los abortos espontáneos y mortinatos son el resultado de complejos defectos cardíacos o de defectos cromosómicos mayores que tienen asociado un defecto cardíaco, a muchos de éstos fetos no se les realiza autopsia (por no existir la autorización de los padres) y por lo tanto son sub diagnosticados.

Al caracterizar a estas 69 mujeres ninguna de ellas presentaba deficiencia de AF sérico y/o deficiencia de AF eritrocitario, sin embargo, se reportaron niveles bajos de ambos, 28,6% y 10,7% respectivamente, esto significaría que a la deficiencia crónica de AF incrementó la deficiencia aguda de AF.

El 10,14% de las mujeres con hijos con anomalía congénita presentaron anomalías múltiples,

siendo la cardiopatía congénita la de mayor frecuencia con 28,6% frente a las otras con 14 %. El promedio de edad de esta mujeres con hijos con AC múltiples promediaba 24,5 años de edad y con niveles de ácido fólico sérico de 10,5ng/dL, inferior al promedio presentado en el total de mujeres que participaron.

Los valores encontrados en este estudio muestran que la fortificación de la harina de trigo con hierro y vitaminas, entre ellas ácido fólico (0,6 mg/Kg), implementada en el país desde 1996 en forma obligatoria, podría ser considerada como una de las medidas que ha mayor impacto ha tenido en la salud de la población ecuatoriana. Esto se evidencia al analizar los niveles de AF sérico encontrados en el presente estudio, donde se observa que no existe deficiencia de AF, pero si niveles bajos o no aceptables. Sin embargo esto nos hace pensar que la fortificación de la harina de trigo funciona pero no de forma adecuada, siendo necesario que se tomen otras medidas de ajuste en el campo de la fortificación de alimentos masivos especialmente.

El estudio Framingham reportó una deficiencia del 4,9% en población que no recibió AF. Por lo tanto, considerando que todos los pacientes analizados si estuvieron expuestos al AF, por lo cual podríamos decir que nuestra población presenta niveles bajos de ácido fólico que son mayores que en otras poblaciones.

La presencia de anemia en el total de mujeres analizadas en el presente estudio se manifiesta con una prevalencia del 42,1%. El 34,6% y 34,4% en mujeres con antecedentes de abortos y con hijos con anomalías congénitas respectivamente. ($p > 0.05$). La prevalencia de anemia reportada, no se asocia directamente con el déficit de AF pero podría considerarse un factor agravante, al disminuir los reservorios eritrocitarios. El 61,4% del grupo de mujeres con partos normales presentaron anemia. La anemia está directamente relacionada con la hemorragia postparto. No se encontró deficiencia de AF, sin embargo, es un hallazgo importante que los niveles séricos de AF se encontraron bajos en el 11,4% de todas las mujeres analizadas.

Conclusión

Los niveles bajos de ácido fólico sérico y eritrocitario debe analizarse y considerarse

para la corrección y ajustes de los programas de nutrición que incluyan la suplementación y fortificación de alimentos con ácido fólico complementados con un registro permanente y obligatorio de anomalías congénitas como parte del Programa Nacional de Genética cuyo fin será realizar vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas, encaminada a su prevención.

Recomendación

Diversificar los productos alimenticios que son fortificados con ácido fólico, especialmente la harina de plátano que se consume ampliamente en la costa ecuatoriana.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del Departamento de Estadísticas de los Hospitales

Gineco-Obstétrico Isidro Ayora (Quito), Maternidad Enrique Sotomayor (Guayaquil), Hospital Vicente Corral Moscoso (Cuenca), Hospital Gustavo Domínguez (Santo Domingo de los Tsachilas), Hospital Enrique Garcés (Quito), Hospital Rodríguez Zambrano (Manta), Hospital Sagrado Corazón de Jesús (Quevedo) y el Hospital Puyo (Puyo). Nuestro reconocimiento aquellas madres que acudieron a nuestro pedido, sin su esfuerzo no se hubieran logrado los resultados expuestos en este trabajo.

Conflicto de interés y financiamiento

Esta investigación fue cofinanciada por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y el Programa Mundial de Alimentos.

Referencias:

1. Medical Research Council Vitamin Study Research. Prevention of neural tube defects: Lancet 1991; 38: 131-7
2. Watkins ML (1998): Efficacy of folic acid prophylaxis for the prevention of neural tube defects. Ment Ret Dev Dis Res Rev 1997; 4: 282-90
3. Smithells RW, Sheppard S, Wild J. Prevention of neural tube defects recurrences in York-shire: Final report. Lancet 1989; 2: 498-9.
4. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327: 1832-5
5. Congenital Malformations Worldwide: A report from The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. International Centre for Birth Defects, Italy, 1997
6. OMS 63ª Asamblea Mundial de la Salud, Defectos Congénitos, informe de la secretaria A63/10, 1 de abril de 2010. Centers for disease control and prevention CDC-OPS. La Prevención de los defectos del Tubo neural con ácido fólico <http://sesver.ssaver.gob.mx/pls/portal/docs/>.
7. Hesecker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. Br J Nutr 2008; 1-8
8. Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. Reprod Toxicol 2005 (2): 393-402
9. Tarqui-Mamani C, Sanabria H, Lam N, Arias J. Incidencia de los defectos del tubo neural en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Rev Chil Salud Pública 2009; Vol 13 (2): 82-89)
10. MSP-Proceso de Ciencia y Tecnología. Prevalencia de la deficiencia de ácido fólico en mujeres en edad concepcional en las regiones de la Sierra y Oriente. Ecuador 2004
11. Gonzalez-Andrade F, López-Pulles R. The Application of Clinical Genetics, 2010: 3 29-39
12. Montalvo G, Camachon C, Girón C. Frecuencia de Anomalías Congénitas en Hospitales Ecuatorianos de la Red ECLAMC, Quito, junio 2001
13. Copp AJ, Greene ND. Genetics and development of neural tube defects. J Pathol 2010; 217-30
14. Ionescu-Iltu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. BMJ, 2009 (338): b1673
15. Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. Birth defects Res A Clin Mol Teratol, 2009 (86):703-8
16. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Eng J Med, 1992 (327): 1832-5
17. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database System Rev 2001; CD001056
18. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007 (79): 737-42
19. Romano PS, Waitzman NJ, Scheffler RM, PI RD. Folic acid fortification of grain: An economic analysis. Am J Public Health 1995; 85: 667-76.
20. Wald N, Hackshaw A. Folic acid and prevention of neural tube defects. Lancet 1997; 350: 665.
21. Dary O. Nutritional interpretation of folic acid interventions. Nutrition Reviews Vol.67 (4): 235 -244. USA 2009
22. Bell Kn, Oakley GP Jr. Update on prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Jan; 85(1):102-7
23. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Programa Integrado para el control de las principales deficiencias de micronutrientes. Comité Nacional de Micronutrientes. Quito, Ecuador 1996.

Blended-learning en biología molecular

Marisol E. Amán Villarroel¹

¹ Cátedra de Biología Molecular,
Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Central del Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 89-93

Resumen: Se describe la implementación de la modalidad blended-learning en la asignatura Biología Molecular, de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador; el proceso inicia en el 2011 y requirió dos años la puesta en marcha manteniéndose vigente. La selección del diseño instruccional ADDIE (Análisis, diseño, desarrollo e implementación) se basó en las facilidades operativas tanto para la modalidad presencial como virtual. La fase de análisis parte del diagnóstico situacional de destrezas informáticas de los estudiantes y una encuesta sobre accesibilidad a tecnología y conexión en línea; las fases de diseño, desarrollo e implementación se estructuraron de forma mixta, esto es presencial con apoyo virtual. Las estrategias de aprendizaje se direccionaron al análisis de temas médicos y finalmente, la fase de Evaluación consideró además el nivel de desempeño académico, impacto del grado de satisfacción de los docentes resaltándose logros, limitaciones y perspectivas futuras de esta modalidad de enseñanza.

Palabras clave: b-learning, biología molecular

Blended-learning in molecular biology

Abstract: Its describes the implementation of blended learning in molecular biology subject, at the School of Medicine of the Faculty of Medical Sciences, Central University of Ecuador. This process took two years, and it used teaching design called ADDIE (Analysis, Design, Development, Implementation and Evaluation) for physical and virtual modality. Analysis phase included the diagnostic of informatics abilities and a survey about technology accessibility; remain phases were performed in a mixed way. Learning strategies was focused in medical subject. Evaluation included student performance, satisfaction level of both, students and teachers, and future perspectives.

Keywords: b-learning, molecular biology



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Correspondencia: Marisol E. Amán • marisol_aman@yahoo.es

Recibido: 12/12/13 • Aceptado: 10/02/14

Introducción

La implementación del apoyo virtual en actividades docentes (blended learning) de la asignatura Biología Molecular nace como una iniciativa personal para facilitar la tutoría en línea y elevar el nivel académico de estudiantes de tercer semestre de la Carrera de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, a través del blog académico (<http://biomolfcmuce.blogspot.com>) y el entorno virtual de aprendizaje (EVA) disponible en la plataforma virtual institucional.

La sustentación teórica de la enseñanza mixta es amplia; por su fácil operatividad se seleccionó el diseño instruccional basado en el modelo ADDIE (análisis, diseño, desarrollo, implementación y evaluación) que rescata, integra y combina

varias teorías del conocimiento como el "saber que" conductista, el "saber cómo" cognitivista, el "saber reflexionar" constructivista y el "saber apoyado por la tecnología" de la teoría conectivista^{1,3}.

Método

Se diseñó un estudio experimental, interventivo y longitudinal de cuatro años de duración (febrero del 2011-marzo 2015), que incluyó un promedio de 40 estudiantes por semestre y paralelo, de la asignatura Biología Molecular, de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador. El diseño instruccional basado en el modelo ADDIE se ejecutó de acuerdo al siguiente esquema:

Fase	Actividades
Análisis	Diseño, validación y ejecución de encuesta para determinar características socio-demográficas de los estudiantes, nivel de conocimiento de pre requisitos cognitivos, acceso a tecnología, manejo de paquetes informáticos básicos (Office, Internet explorer o sucedáneos); tabulación de datos e interpretación de resultados diagnósticos.
Diseño	Determinar las estrategias educativas útiles para el manejo de las distintas unidades del microcurrículo de la asignatura, en especial encaminado a resultados de aprendizaje (interpretación correcta de los diversos resultados de técnicas diagnósticas aplicables a la biología molecular que permitan la toma de decisiones clínicas, sustentada en conocimiento de mecanismos genéticos y moleculares básicos que regulan distintas funciones fisiológicas y condiciones fisiopatológicas en el ser humano) sustentados en contenidos teóricos (mecanismos genéticos moleculares básicos, mecanismos de control de la expresión génica, técnicas moleculares en medicina, tecnología del ADN recombinante, introducción a la terapia génica y terapia con stem cells) (ver cuadro 1 y 2).
Desarrollo	Adaptar y articular el microcurrículo de la asignatura a los recursos virtuales e incluye objetivos académicos, unidades, resultados de aprendizaje, evaluaciones y bibliografía básica. Posteriormente armonizar el desarrollo del programa virtual al calendario académico semestral. Esta fase incluye la selección de medios instruccionales como: <ol style="list-style-type: none"> 1. Impresos: libros de referencia que constan en el syllabus⁴. 2. Artículos científicos-médicos: relacionados a biología molecular, ADN recombinante, terapia génica y terapia celular. 3. Audiovisuales: videos multimedia-interactivos disponibles en la web sobre avances en biología molecular; videos de tutoría académica desarrollados por la docente y presentaciones (PowerPoint y Prezi). 4. Informáticos: laboratorio de computación del campus de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central a fin de realizar prácticas virtuales desarrolladas por la Universidad de Utah y de acceso abierto mediante el url: http://learn.genetics.utah.edu/
Implementación	Ejecución del programa virtual de apoyo pedagógico a las actividades académicas de la asignatura mediante el blog académico y el entorno virtual de aprendizaje EVA, dependiente de la plataforma informática de la Universidad. Las limitantes se resumen en el cuadro 2 .
Evaluación	Determinación continua y sistemática del impacto en el rendimiento académico luego del uso de recursos virtuales y grado de satisfacción del usuario. Son tres tipos de evaluación: <hr/> Diagnóstica: indaga el nivel de conocimientos teóricos básicos, determinados en los prerrequisitos de la asignatura (Fisiología, Embriología, Genética I) a través de una evaluación cualitativa. <hr/> Formativa: análisis guiado de artículos científicos médicos y elaboración de un blog académico individual como estrategias mejor aceptadas por los estudiantes. <hr/> Sumativa: comprende actividades virtuales que son parte de los trabajos y aportes de la evaluación reglamentada por la Universidad (50% corresponde a actividades prácticas y 50% a exámenes de fin de hemisemestres).

Cuadro 1. Estrategias de enseñanza-aprendizaje presencial

- Entrega de plan de clase temático y ejercicio aplicativo práctico vinculado a la teoría (esfera metacognitiva).
- Presentación de videos académicos sobre mecanismos genéticos moleculares básicos (esfera cognitiva).
- Taller de lectura sistemática de artículos científicos bajo tutoría docente para analizar técnicas moleculares básicas (esfera cognitiva-metacognitiva).
- Exposición temática de mecanismos moleculares resaltando sus semejanzas y diferencias (esfera cognitiva-metacognitiva).
- Trabajo grupal mediante video académico donde se establecen mecanismos genéticos moleculares, terapia génica y terapia celular de las enfermedades prevalentes del país (esfera cognitiva-metacognitiva).
- Práctica de laboratorio, presencial, para interpretación clínica del uso de técnicas moleculares (esfera cognitiva-metacognitiva).

Fuente y elaboración: autora

Cuadro 2. Estrategias de enseñanza-aprendizaje virtual

Asíncrono:	<ul style="list-style-type: none"> Cada estudiante selecciona una enfermedad del listado de patologías prevalentes en el país, para ser usada como tema del blog académico individual; secuencialmente el estudiante realiza revisiones bibliográficas dirigidas del tema estudiado en las clases presenciales aplicados a la patología seleccionada y publica en su portafolio del blog. El docente, periódicamente revisa los aportes (entradas) y emite una calificación final. Aportes individuales a foros, evidenciados por los registros de acceso del estudiante a la plataforma virtual, que permanecen grabado. Tareas y trabajos incorporados al portafolio del estudiante en la plataforma virtual. Construcción de wikis colaborativas de las enfermedades preseleccionadas. Prácticas de laboratorio virtuales e interactivas mediante enlaces de acceso abierto a universidades de referencia internacional.
Síncrono:	<ul style="list-style-type: none"> Utiliza recursos propios de la plataforma virtual. Chat educativo para discutir dudas en relación a las actividades académicas. Pruebas en línea, a partir de un banco de preguntas que el sistema asigne aleatoriamente al estudiante.

Fuente y elaboración: autora

Resultados

Las variables socio demográficas en incluyen en el **cuadro 3**.

La puesta en marcha de la plataforma virtual evidenció falencias y dificultades inherentes al sistema informático de la Universidad Central que se resumen en el **cuadro 4**. Las limitaciones que dependen del estudiante, en un proceso de mejoramiento continuo fueron subsanadas, no así las relacionadas con la plataforma virtual como son el acceso lento al sistema, el bloqueo de herramientas web y la carencia de un

espacio físico exclusivo para uso de plataforma virtual al existir en el campus un solo laboratorio donde se imparte la asignatura computación por docentes contratados.

Cuadro 3. Aspectos socio demográficos

Variables	Resultados
Edad	19 a 25 años, media 20,3
Sexo	Femenino 60%
	Masculino 40%
Inserción laboral	0%
Procedencia	Pichincha 50%, resto del país 49% y extranjero 1%
Acceso y manejo informático	Equipos informáticos e internet 96% (domicilio y universidad). El 4% de encuestados no dispone de computador y acceso a internet a nivel domiciliario.

Fuente y elaboración: autora

Cuadro 4. Limitantes encontradas en la fase de implementación

Vinculadas a estudiantes	Vinculadas a la plataforma virtual del campus
<ul style="list-style-type: none"> Falta de entrenamiento en uso de plataformas virtuales (5% del grupo) al inicio de actividades docentes. Inequidad en acceso a equipos tecnológicos y conexión a internet, en especial estudiantes de provincia. Asincronía en horarios académicos de estudiantes regulares, repetidores y créditos que impiden acceso simultáneo a pruebas en línea. Rendición de pruebas en grupo e intercambio de claves de acceso para canje de respuestas entre estudiantes, como forma de dolo informático, sumado a rumores de hackeo de claves de acceso a la plataforma virtual para rendir pruebas en línea. Evidencias de fraude en votaciones a mejores blogs estudiantiles que les acredita una nota más alta. 	<ul style="list-style-type: none"> Conexión lenta a internet. Bloqueo al acceso a herramientas web por el administrador del sistema académico. Limitaciones del servidor que limitan mantener operativa a la plataforma virtual por tiempo indefinido. Reubicación del laboratorio de computación y dificultad para asignar horarios de atención a estudiantes de la asignatura. Personal del laboratorio de informática contratado y con asignación exclusiva para funciones docentes en la asignatura informática, sin funciones de asesoría a docentes de otras cátedras.

Fuente y elaboración: autora

Evaluación del desempeño

El mejor desempeño académico evidenciado por las notas obtenidas tanto en evaluaciones formativas y sumativas (superiores a 8/10) se evidenció en talleres de lectura guiada de artículos científicos, elaboración de blogs individuales y desarrollo de videos grupales.

Evaluación de satisfacción

Al final del periodo académico se realizó una encuesta para evaluar el grado de satisfacción del estudiante respecto al uso de la metodología de enseñanza mixta. En general, el empleo del apoyo virtual fue satisfactorio; el 73% de los estudiantes consideró muy útil el uso de la plataforma virtual como apoyo a actividades académicas teóricas. El 67% respondió que el manejo de la plataforma virtual fue muy bueno y el 68% respondió que su uso fue relativamente fácil. En el 93% de las encuestas, se recomienda mantener el apoyo virtual para las actividades académicas.

Evaluación de impacto del blog estudiantil

El uso del blog del estudiante como herramienta de autoaprendizaje reveló el mínimo seguimiento al mismo por estudiantes que cursaron la materia y ahora cursan semestres superiores (0,31%) lo que denota el bajo impacto como herramienta de actualización futura. Contactos personales con docentes de otras asignaturas permitirá la actualización y revisión futura.

Discusión, conclusiones y recomendaciones

Desde la implementación de la plataforma virtual en el año 2011, se evidenció un bajo número de conexiones y escasas inquietudes resueltas tanto por chat como por foros, los cuales no concitaron la suficiente atención de los estudiantes². El trabajo cotidiano del docente incluye clases teóricas (carga semanal de 4 horas) y prácticas (4 horas/semana), sumado al trabajo virtual evaluativo que demanda una inversión adicional de tiempo, en especial la revisión de blogs académicos de cada estudiante, que restringe el trabajo docente a una revisión por hemisemestre⁵.

La implementación del modelo ADDIE del Diseño Instruccional en el proceso de enseñanza-aprendizaje, evidenció bondades para planificar, coordinar, ejecutar, evaluar y retroalimentar actividades académicas bajo la modalidad b-learning, debido a que es un modelo útil tanto para actividades pedagógicas presenciales y virtuales³.

Una vez instituida la plataforma virtual, permanentemente se observó el mejoramiento

del diseño y contenidos de blogs académicos, atribuyéndose al mayor nivel de conocimiento de herramientas web 2.0 y manejo de tecnologías de la información y comunicación (TIC) por parte del estudiante, lo que obliga a la actualización del docente en este campo^{2,6-8}.

La lectura sistemática de artículos científicos seleccionados junto a la construcción de blogs académicos y desarrollo de videos grupales, son estrategias motivantes para el mejor desempeño académico de los estudiantes. El hábito de estudio alcanzado, facilitará a mediano plazo el uso de e-books, mundos virtuales, aplicaciones educativas para móviles (apps) y gamificación de los contenidos académicos (nivel superior de manejo de las tecnologías de la comunicación mediante juegos)^{2,9}.

Según la encuesta, el nivel de satisfacción del usuario del aula virtual de la asignatura Biología Molecular y Celular es alto (93%) y supera resultados de otros estudios similares (86% promedio)¹⁰; al momento existen dificultades técnicas en el campus como la mala conexión a internet, restricciones de acceso al aula virtual e imposibilidad de uso del aula de computación, que en conjunto constituyen una amenaza motivacional para el estudiante, situación que deberá ser considerada por las autoridades universitarias, dada la conveniencia económica de usar laboratorios virtuales frente a laboratorios presenciales¹¹.

El docente y los docentes, mediante el uso de estrategias de enseñanza-aprendizaje basadas en Tecnologías de la Información y Comunicación, potencian la creatividad, criticidad y reflexión, logrando un aprendizaje satisfactorio y motivador, que desarrolle destrezas y habilidades investigativas, así como de autoaprendizaje¹⁰⁻¹³. Pese a que las herramientas tecnológicas actuales facilitan y promueven el aprendizaje, es indispensable que el docente posea una metodología adecuada que oriente el aprendizaje significativo^{3,6,7,14}.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por la autora.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

- Alonso L, Martín M. La calidad en los elementos del Diseño Instruccional en E-learning o Educación Virtual. Congreso Virtual Iberoamericano de Calidad en Educación a Distancia; 2008; Costa Rica.
- Jerónimo Montes J. Aprendizaje y mediación pedagógica con tecnologías digitales. In Congreso Iberoamericano de aprendizaje mediado por la tecnología; 2012; México: Universidad Autónoma de México. p. 14-36,102-110, 184-190,247-255, 702,707.
- Morales M. Características de un modelo efectivo de e-learning. Modelo ADDIE. [Online]. [cited 2015 ene 20]. Available from: <http://www.galileo.edu/ivn/noticias/caracteristicas-de-un-modelo-efectivo-de-elearning/>
- Lodish et al. Biología Celular y Molecular. Quinta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006
- García Carreño I. Aplicaciones del blogfolio en el aprendizaje virtual colaborativo y evaluación eportafolio. [Online].; 2010 [cited 2015 feb 10]. Available from: <http://www.esvial.org/cafvir2014/documentos/LibroActasCAFVIR2010.pdf>
- Vera A, Vera L. Estrategias utilizadas por los docentes para promover el aprendizaje de la biología a nivel universitario. Revista de estudios interdisciplinarios en Ciencias Sociales. 2011; 13(3): p. 397-411.
- Afienza O, Acevedo G. La multimedia como estrategia para la formación de recursos humanos en salud. In Actas de las II Jornadas sobre experiencias e investigación en educación a distancia y tecnología educativa en la UNC; 2012; Córdoba-Argentina. p. 16-19.
- Muñoz P. Modelos de diseño instruccional utilizados en ambientes teleformativos. Revista digital de investigación educativa Conect@2. 2011 Abril; 2: p. 29-57.
- Short D. Teaching scientific concepts using a virtual world minecraft. Teaching Science. 2012; 58(3): p. 55-57.
- Mezzano L, Samar M, Reposi G, Ávila R. Evaluación del uso de una guía de prácticos virtuales en biología celular, histología y embriología. In Actas de las segundas jornadas sobre experiencias e investigación en Educación a Distancia y Tecnología Educativa; 2012; Córdoba-Argentina. p. 136-141.
- Infante C. Propuesta pedagógica para el uso de laboratorios virtuales como actividad complementaria en las asignaturas teórico-prácticas. Revista Mexicana de Investigación Educativa. 2014; 12(19): p. 917-937.
- García A, Ferrari A, Fernández J. Educación a distancia para la enseñanza universitaria de la biología: virtualidad y presencialidad. [Online]. [cited 2015 ene 20]. Available from: <http://p3.usal.edu.ar/index.php/signos/article/viewFile/2115/2662>
- Costamagna A, Fabro A, Benmelej A, et al. Utilización de la modalidad b-learning para el análisis crítico de modelos morfológicos. Revista FABI-CIB. 2011; 15: p. 60-73.
- Area M. Academia.edu. [Online].; 2009 [cited 2015 feb 12]. Available from: https://www.academia.edu/6568611/Manual_electrónico_Introducción_a_la_Tecnología_Educativa

Tratamiento del dolor postquirúrgico con analgesia multimodal

Carlos Alberto Rosero Reyes¹, Juan Marcelo Herrera Baldeón², Juan Carlos Aulestia²

1 Cátedra de Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

2 Postgrado de Cirugía General, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 94-100

Resumen: la correcta aplicación de la analgesia multimodal permite el adecuado manejo de la intensidad del dolor postoperatorio. En cirugías de alta complejidad, el mejor beneficio se obtiene al asociar analgésicos a técnicas de anestesia loco regional. Es innegable que la analgesia oportuna proporciona excelente control del dolor, previene complicaciones y reduce la morbimortalidad postoperatoria. Últimamente, el uso de bloqueos periféricos y técnicas de infiltración parietal con o sin catéter, permiten una mejor analgesia postoperatoria en la mayoría de procedimientos quirúrgicos; se integran en el concepto de rehabilitación postoperatoria precoz y persiguen como objetivo primario minimizar los efectos asociados al tratamiento y facilitar la recuperación funcional del paciente. El correcto manejo del dolor postoperatorio, mejora ostensiblemente la calidad de atención hospitalaria, sumado al manejo del dolor crónico postquirúrgico que deteriora la calidad de vida del paciente.

Palabras Clave: analgesia, cirugía, dolor postoperatorio.

Postsurgical pain treatment with multimodal analgesia

Abstract: the proper multimodal analgesia multimodal allows a better postsurgical pain control. In complex surgeries the best benefit it obtains with the association of analgesia and regional and local anesthesia. Opportune analgesia offers a better pain control; also reduce surgical complications and postsurgical morbidity. Lastly, peripheral blockage and parietal infiltration with or without catheter offers a better postsurgical analgesia. A new concept is coming; postsurgical rehabilitation and it has as objective to improve the patient functional recuperation. Management of postsurgical chronic pain improves the quality of life.

Keywords: multimodal analgesia, surgery, postsurgical pain



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Correspondencia: Juan Marcelo Herrera Baldeón • Av. Universitaria y 18 de Septiembre • Hospital Carlos Andrade Marín, Tercer Piso, Servicio de Cirugía General • Correo electrónico: juanmar277@hotmail.com

Recibido: 06/05/14 • **Aceptado:** 09/06/14

Dolor postoperatorio

El manejo adecuado del dolor reduce los costos hospitalarios, facilita la deambulación temprana y acorta la estadía del paciente; las necesidades analgésicas dependen de la situación clínica de cada individuo por lo que no es factible estandarizarlas, al verse influidas por el estrés, edad, condiciones físicas y mentales del enfermo. El objetivo primario es alcanzar niveles adecuados de analgesia con la dosis menor posible de fármacos y por ende con menores efectos adversos; los beneficiarios de la terapia del dolor son pacientes sometidos a cirugías muy grandes, quienes usan analgésicos potentes (v.gr narcóticos) de forma permanente o que son vulnerables a los efectos adversos de las drogas por sus comorbilidades.

Alodinia e hiperalgesia: el primer vocablo ocurre en un paciente ante un estímulo que usualmente no provoca dolor, por su condición fisiológica particular lo provoca; la hiperalgesia ocurre cuando un estímulo, normalmente doloroso, en ciertas situaciones patológicas es percibido con mayor intensidad por el sujeto.

El dolor es definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial. El dolor postoperatorio se deriva de un acto quirúrgico mientras que un dolor perioperatorio deriva de una patología que amerita resolución quirúrgica o bien es derivado de esta, estimándose está patente en aproximadamente el 10% de los pacientes intervenidos resolviéndose el dolor en el 45% de las cirugías.

Según los mecanismos fisiopatológicos, el dolor puede diferenciarse en nociceptivo y neuropático-nociceptivo si deriva de una lesión somática o visceral. El dolor neuropático involucra una alteración en la transmisión de la información nociceptiva. Ante estímulos dolorosos intensos, prolongados o repetitivos, puede perderse el equilibrio generando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas, cambios que suelen ser temporales y en ocasiones persistentes, que alteran la integración de la información dolorosa perdiéndose toda relación equilibrada entre lesión y dolor. Los receptores nociceptores, definidos como terminaciones periféricas capaces de diferenciar de estímulos inocuos de estímulos nocivos, transforman el estímulo en

potenciales de acción que se transmiten desde las fibras aferentes hacia el SNC.

Los nociceptores cutáneos son de dos tipos y se activan ante estímulos intensos y nocivos. Los nociceptores A son fibras mielínicas que responden a estímulos mecánicos y poseen una velocidad de conducción alta mientras que los nociceptores C son amielínicos lenta de velocidad de conducción, que responden a estímulos mecánicos, térmicos y sustancias liberadas por daño tisular.

Los nociceptores musculoesqueléticos son de tipo A y responden a la contracción muscular; los del tipo C responden a presión, isquemia y necrosis muscular. Los nociceptores viscerales son fibras amielínicas; la histofisiología radica en que las fibras aferentes son neuronas de primer orden y sus cuerpos celulares se sitúan en los ganglios raquídeos o la raíz dorsal, desde donde ascienden por el fascículo espinotalámico, espino reticular o espino mesencefálico.

Transmisores excitatorios, sustancia P, glutamato y péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP: actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de las neuronas de segundo orden, transmitiendo información hacia los centros superiores. Existen sistemas inhibitorios opioides, adrenérgicos, colinérgicos y gabaérgicos; además algunas sustancias son excitadoras de neuroreceptores como los iones (hidrógeno y potasio) aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), cininas y péptidos (sustancia P, CGRP). La estimulación nociceptiva se desencadena por una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos, característica de procesos lesivos prolongados. En este caso, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente al estímulo.

Se describen dos sistemas de control inhibitorio central de la nocicepción:

- Mecanismo intrínseco espinal formado por las interneuronas inhibitorias.
- Sistemas descendentes supraespinales que proyecten a las láminas superficiales del asta dorsal medular.

Transmisores de la regulación inhibitoria

Serotonina: las vías descendentes inhibitorias más importantes para el control de la nocicepción son de tipo serotoninérgicas. La serotonina induce una antinocicepción difusa y poco localizada; dependiendo del tipo de estímulo y área estimulada, pueden observarse respuestas excitatorias.

Noradrenalina: sus acciones antinociceptivas a nivel espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2; a nivel supraespinal participan también receptores α -1.

Péptidos opioides: la liberación de opioides endógenos activa las vías descendentes inhibitorias y produce antinocicepción espinal y supraespinal.

Acetilcolina: aumenta la latencia de los estímulos dolorosos, acción que se realiza por activación de receptores muscarínicos.

Fenómeno de sprouting o arborización de las fibras A: este fenómeno es uno de los mecanismos que más influyen en la aparición de la alodinia (sensación dolorosa en ausencia de estímulo). Las fibras A α se activarán con mayor facilidad por estímulos de bajo umbral no necesariamente nociceptivos. El aumento en el número de estas fibras y su hipersensibilización, puede favorecer un estado de hiperexcitabilidad dolorosa central.

El dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información desde la periferia a la corteza, sino un proceso activo generado en parte a nivel periférico y en parte a nivel del SNC; es susceptible de cambios en relación a múltiples modificaciones neuronales. Desde un punto de vista clínico, el sistema somato-sensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial, sin embargo, tras una lesión periférica, se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden desencadenar:

- Reducción del umbral del dolor (alodinia).
- Respuesta exaltada al estímulo nocivo (hiperalgesia).
- Aumento en la duración de la respuesta frente a un estímulo breve (dolor persistente).
- Extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (dolor referido).

Mecanismos de acción del dolor quirúrgico

Se producen por inflamación tisular o daño neuronal subsecuente a sección del nervio que ocurre en todo acto quirúrgico. Desde el

nociceptor, el impulso para a través de axones de las fibras aferentes primarias (A beta, A delta, Alfa y C) hasta el asta posterior de la médula donde ocurre la sinapsis entre la primera y la segunda neurona mediada por neurotransmisores. Desde el asta posterior asciende al cerebro por la vía espinotalámica alcanzado el tálamo y luego la corteza somato sensorial. Existe dos formas de manejo del dolor quirúrgico, mediante analgesia (proceso para eliminar toda sensación dolorosa definida a una región o general) o anestesia (acto médico controlado mediante fármacos para bloquear la sensibilidad táctil y dolorosa del paciente, regional o general, con o sin compromiso del estado de consciencia).

Manejo del dolor agudo postoperatorio: se destaca la importancia que tiene el dolor agudo postoperatorio por su frecuente presentación, inadecuado tratamiento y repercusiones sobre la evolución y recuperación del paciente. Se estima que, independientemente del tipo de intervención, el 30% de pacientes experimentan dolor leve postquirúrgico, 30% dolor moderado y 40% dolor severo. El dolor postoperatorio es usual e más intenso luego de una cirugía torácica, abdominal, lumbar, en cirugías extensas de columna y de huesos largos. El dolor postoperatorio mal manejado puede comprometer la recuperación del paciente al aumentar la morbi-mortalidad y prolongar la estancia hospitalaria.

Abordaje terapéutico del manejo del dolor postoperatorio.

Tiene cuatro etapas:

- I Etiológica: determinar el carácter agudo o crónico, confirmar el mecanismo fisiopatológico. En la historia clínica enfatizar el interrogatorio al paciente, su contexto familiar, psico-social y médico legal complementado con un examen clínico detallado. Definir exámenes complementarios.
- II Evaluativa de la intensidad del dolor; estimar el impacto del dolor sobre calidad de vida del paciente. Confirmar tratamientos anteriores.
- III Farmacológica: reducir la transmisión de mensajes dolorosos y reforzar o disminuir los controles inhibidores o excitadores. Utilizar analgésicos y co-analgésicos o analgésicos adyuvantes.
- IV Abordaje global con enfoque pluridisciplinario y plan de cuidados. La terapéutica plurimodal es una estrategia terapéutica jerarquizada

que contempla además la dimensión psicológica y comportamental.

Causas para una analgesia inadecuada

Múltiples estudios reportan que más del 50% de los pacientes tienen un control insuficiente del dolor durante el período postoperatorio. Se establecen varias causas que conducen al inadecuado tratamiento del dolor:

- 1. Medicación insuficiente:** a menudo el paciente recibe una dosis analgésica inferior a la necesaria, a causa de la nula o infravaloración del dolor y/o recelo a usar opiáceos.
- 2. Formación profesional inadecuada del manejo del dolor:** el desconocimiento de la fisiopatología del dolor y sobre la farmacocinética-farmacodinamia de los analgésicos induce un inadecuado tratamiento. Se suma el criterio de que el dolor debe soportarse lo máximo posible.
- 3. Mala comunicación profesional-paciente:** independiente del motivo, los profesionales no establecen una adecuada comunicación con el paciente, generando errores en la valoración sistemática del dolor y por ende en su manejo.
- 4. Carencia de protocolos de tratamiento personalizado:** es usual observar la prescripción de tratamientos estandarizados sin considerar la variabilidad individual en la respuesta a los analgésicos y en la percepción del dolor.
- 5. Retraso en el inicio de la analgesia:** por regla, el profesional no se anticipa al dolor y espera a que el paciente lo sufra para indicar un analgésico. En la figura 1 se esquematiza el llamado "ciclo del dolor", en el que se muestra cómo la dinámica de trabajo habitual hace que el paciente permanezca con dolor durante un período de tiempo prolongado.
- 6. Métodos inadecuados en la administración del fármaco:** la elección de una vía de administración inadecuada provoca que el paciente permanezca durante un período de tiempo prolongado con dolor por el retraso de la absorción del fármaco.
- 7. Uso de fármacos inadecuados:** es habitual, por el exagerado temor a los opiáceos,

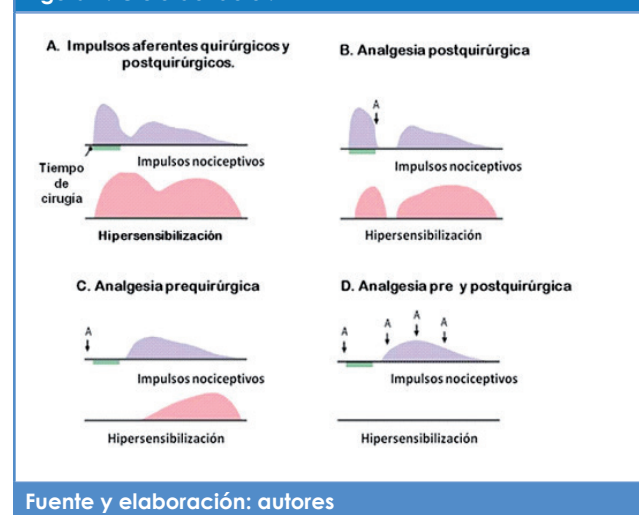
encontrar pacientes sometidos a una cirugía agresiva y dolorosa tratados con analgésicos menores y a dosis insuficiente.

Modalidades de analgesia

Los modos de administración de los analgésicos son variados e incluye:

- 1. Bolos:** técnica sencilla que permite administrar pequeñas dosis de analgésicos para controlar satisfactoriamente el dolor, bajo supervisión atenta de la evolución de éste; se recomienda no aumentar la dosis a fin de prolongar el efecto, ya que existe el riesgo de aumentar la incidencia de efectos secundarios del fármaco.

Figura 1. Ciclo del dolor.



Fuente y elaboración: autores

- 2. Infusión continua:** técnica para mantenimiento continuo del efecto analgésico que evita la ocurrencia de efectos secundarios asociada a bolos voluminosos y repetitivos. Para la que infusión sea efectiva y segura, se programará acorde a la farmacocinética del analgésico empleado, considerando que la dosis debe individualizarse según la respuesta farmacodinámica al demostrarse que la concentración analgésica mínima eficaz presenta gran variabilidad entre uno y otro paciente.
- 3. PCA o analgesia controlada por el paciente:** varios estudios reportan que la administración de pequeñas dosis de analgésicos a demanda del paciente, permiten reducir la dosis total y proporcionan mejor alivio al dolor. En base a estas observaciones, se ideó la técnica de PCA que permite ajustar de manera continua

la dosis de acuerdo a la intensidad del dolor y necesidades del paciente. La calidad de la analgesia con bomba de PCA es excelente para controlar el dolor postoperatorio. La satisfacción del paciente y del personal de enfermería es evidente; proporciona autonomía al enfermo y elimina el retraso en la administración de la analgesia.

- 4. PCA + infusión continua:** asocia el concepto de PCA en bolos a demanda del paciente a una perfusión basal de forma continua. Como ventajas se señala el mejor control analgésico durante las horas de sueño y una disminución en el número de auto demandas, permitiendo una estabilidad mayor de la analgesia independientemente de la colaboración del paciente. Como inconvenientes se señala un mayor consumo total de analgésico y un riesgo superior de efectos secundarios y depresión respiratoria en el caso de utilizar opiáceos.
- 5. NCA o analgesia controlada por enfermería:** variante de la PCA, donde el personal de enfermería acciona el dispositivo de la bomba. Como técnica tiene la misma efectividad de la PCA y se indica en pacientes que por alguna razón no puedan beneficiarse de la técnica PCA.

Autoinfusores

Los autoinfusores o infusores elastoméricos, son dispositivos retráctiles que permiten la infusión de analgésicos sin necesidad de una bomba electrónica. En el mercado existen varios modelos y tamaños; todos administran el fármaco seleccionado a diferentes velocidades. Se utilizan para infusión continua de fármacos por vía intravenosa o epidural; otros tipos de autoinfusores se usan para PCA y otras vías de administración de fármacos.

Manejo del dolor en el postoperatorio

En 1983, Woolf introdujo el término "preemptive analgesia" que recomienda combatir al dolor antes de haber sido provocado, al producir disminución en la sensibilización central. Existe una diferencia sustancial entre preemptive analgesia y analgesia preventiva en relación al momento en que son empleadas; la preemptive analgesia se la realiza antes de la incisión quirúrgica mientras que la analgesia preventiva se instaura luego de provocar una noxa (en este caso quirúrgica). Pretende evitar que el exceso de estímulos dolorosos sensibilice al SNC y que luego, con pequeños estímulos no dolorosos, se

presente la alodinia.

La hiperalgesia ocurre cuando se intensifica la sensación dolorosa en el sitio de la lesión (hiperalgesia primaria) o en el tejido circundante no lesionado (hiperalgesia secundaria). Al establecerse el mecanismo de dolor, una dosis adecuada de analgésico es menos efectiva debido a la hipersensibilización central. La hiperalgesia prolongada y los consecuentes espasmos musculares, contribuyen a que el dolor pueda persistir días o semanas después de la cirugía.

McQuay, analizó sintetizó los resultados de 15 ensayos clínicos publicados entre 1987 y 1994, concluyendo que la dosis de analgésicos administrada antes de producir el estímulo, previene la excitabilidad de la médula espinal y resulta más eficaz que la misma dosis usada posteriormente, sin embargo, no se demostró efecto preemptive con AINES y anestésicos locales.

Moiniche y colaboradores en el año 2002, revisaron 80 estudios efectuados en 3700 pacientes. La conclusión más importante radica en que el tiempo no influyó en la calidad del DPO. La preemptive con AINES, ketamina y opioides no aportó beneficios adicionales. La analgesia epidural continua fue cuestionable y difícil de interpretar, al igual que la inyección intratecal y la infiltración de la herida con anestésicos locales. En 7 de 11 ensayos, una dosis única de analgesia epidural con opioides, anestésicos locales solos o combinados, mejoró el control del DPO (disminuyó la demanda de analgésicos en el postoperatorio).

Analgesia peridural y espinal

Son técnicas de primera línea para el manejo del dolor postoperatorio y dolor crónico tipo oncológico. La actividad analgésica se debe a la unión de la droga a receptores de opioides ubicados en la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal. Administrados por vía peridural pueden atravesar la duramadre y alcanzar el LCR y la médula espinal, ser absorbidos por el plexo venoso peridural y llegar a la circulación sistémica y además, ser absorbidos por el tejido adiposo peridural.

La absorción vascular, penetración dural, latencia y duración de la analgesia dependen de las propiedades fisicoquímicas del opioide,

siendo la solubilidad lipídica el factor más importante. La morfina tiene una latencia de 20 a 45 minutos, mientras que la del fentanil y meperidina de 5 a 10 minutos. La captación a nivel medular también es función de la solubilidad lipídica; la morfina, relativamente hidrofílica, permanece más tiempo en el LCR si se compara con el fentanil, que es rápidamente captado por los tejidos medulares. Así, la morfina produce analgesia más prolongada y asciende por el canal raquídeo a niveles medulares más altos por lo que, una dosis administrada por vía lumbar proporciona buena analgesia durante una toracotomía, sin embargo, evidencia desventajas al relacionarse el ascenso de la con efectos secundarios (depresión respiratoria, prurito).

Cuadro 1. Analgésicos

Dosis equianalgesia aproximada		
	Parenteral	Oral
Morfina	10mg	30mg
Meperidina	100mg	300mg
Fentanilo	100ug	ND
Fentanilo TTS	25ug/h=30mg	25ug/h=90mg
Metadona	10mg	20mg
Codelha	130mg	200mg
Tramadol	100mg	300mg
Buprenorfina	0,4mg	0,4mg-0,8mg (sublingual)
Buprenorfina TD	25ug/h=30mg	25ug/h=90mg
Fentanilo T.O.	200ug=2mg	200ug=6mg
	Aminoésteres	Aminoamidas
De duración media	Cocaína Procaina	Dibucaina
		Prilocaina
		Lidocaina
		Mepivacaina
De duración prolongada	Tetracaina	Bupivacaina
		Ropivacaina
		Levobupivacaina

Fuente. Muñoz JM: Manual del dolor agudo post operatorio. Comisión Hospital sin dolor. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

La morfina administrada por vía espinal produce analgesia a dosis 10 a 20 veces menores que las usadas por vía peridural. Al inyectar una dosis única, en la mayoría de casos asociada a un anestésico local, es útil para procedimientos que demanden anestesia espinal (cirugía obstétrica, ginecológica, urológica o de extremidades

inferiores). La duración del efecto de la morfina es de 18 a 24 horas, a diferencia del fentanil que dura su efecto anestésico 4 a 6 horas. Los efectos adversos de la morfina por vía espinal son más frecuentes que los observados por vía peridural. La ventaja de usar narcóticos sobre los anestésicos locales por vía espinal es la ausencia de compromiso simpático (reduce el peligro de hipotensión y bloqueo motor) mientras que se citan como desventajas la retención urinaria y depresión respiratoria, poco frecuentes. La titulación de las dosis y el uso de drogas lipofílicas, redujo la incidencia de depresión respiratoria al 0,1% por vía peridural y 1% por vía espinal. Además, combinando opiáceos con anestésicos locales por vía peridural, se logra una prolongación del efecto de éstos, lo que permite disminuir sus concentraciones para minimizar el compromiso motor, recomendándose para analgesia postoperatoria en cirugías abdominales o torácicas la bupivacaina 0,125% asociada a fentanil, inyectados con jeringa eléctrica por vía peridural.

Bloqueos regionales

Son efectivos para controlar el dolor postoperatorio, solos o como coadyuvantes. Se reporta una duración limitada, por lo que debe asociarse a otro tipo de analgesia o emplearse catéteres que permitan la administración intermitente o en infusión del anestésico local, lo que indudablemente complica el procedimiento. Existen innumerables bloqueos descritos y textos para su aprendizaje. Entre los más utilizados, se cita:

- Bloqueo intercostal luego de cirugía torácica.
- Bloqueo del plexo braquial.
- Bloqueo de nervio periférico. En general, son coadyuvantes tanto para la anestesia como para la analgesia postoperatoria. Entre los más usados se cita al bloqueo de los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico para la herniorrafia inguinal o crural y el bloqueo femoral para cirugías de cadera y rodilla.
- Infiltración cutánea de la herida operatoria: utilizada en diferentes procedimientos quirúrgicos tanto superficiales como en laparotomías. En general, producen una mejor calidad de la analgesia con disminución de los requerimientos de opiáceos, siendo su principal limitante la duración del efecto.

Antiinflamatorios no esteroideos

Su mayor efecto es patente en procedimientos

quirúrgicos con gran compromiso inflamatorio, siendo utilizados con éxito en cirugía traumatológica superficial. En cirugía abdominal laparoscópica pueden usarse rutinariamente y a horarios preestablecidos, lo que permite limitar el empleo de narcóticos para las primeras horas del postoperatorio. Los AINES son insuficientes en cirugía abdominal o torácica, sin embargo, permiten reducir los requerimientos de narcóticos. Pueden y deben combinarse con otros tipos de analgésicos siempre y cuando no exista una contraindicación.

Analgesia preventiva

Este concepto implica que el analgésico es administrado antes que ocurra el estímulo doloroso, por lo que previene o reduce el dolor ulterior, probablemente al evitar cambios agudos en la función neuronal como es la hiperexcitabilidad medular inducida por estímulos nocivos. Los AINES, narcóticos y bloqueos regionales con anestésicos locales tienen un mejor efecto analgésico si se administran antes de la cirugía y no después de ésta cirugía. Su uso es controvertido, por lo que su real utilidad y proyecciones se desconocen.

Unidades de dolor

Actualmente, el manejo actual en países desarrollados requiere de servicios o centros multidisciplinarios que integran la visión de las distintas especialidades médicas y la cooperación a fin de proporcionar al paciente una atención racionalizada al dolor agudo y crónico. Adicionalmente deberá instituirse en los centros universitarios el manejo del dolor que representa un amplio campo de investigación clínica y básica. Dada las implicaciones éticas y humanitarias, el rol del médico obliga a aliviar el dolor del paciente en forma oportuna y eficaz.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

- Brown JG. Systemic opioid analgesia for postoperative pain management. *Anesth Clin North Am* 1989; 7:51-62.
- Bugedo G, Cárcamo C, Maertens R, Dagnino J, Muñoz H. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Regional Anesthesia* 1990; 15:130-133.
- Bugedo G, Muñoz H, Torregrosa S, Dagnino J. Infusión de morfina para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal alta. *Rev Med Chile* 1994; 122:517-524.
- Catley DM, Thornton C, Jordan C, et al. Pronounced episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985; 63:20-28.
- Ferrante FM. Patient-controlled analgesia. *Anesth Clin North Am* 1992; 10:287-298.
- Oden RV. Acute postoperative pain: incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anesth Clin North Am* 1989; 7:1-15.
- Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. Preemptive analgesia for postoperative pain relief. The role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96:725-41.
- McQuay HJ: Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical studies. *Ann Med* 1995; 27:249-56.
- Gottschalk A, Hopkins J. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Family Physician*. 2001-05-15. 63(10). Disponible en: <http://www.aafp.org/afp>
- Ong KS, Lirk P, Seymour RA. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a metaanalysis. *Anesth Analg* 2005; 100:757-73.
- Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48(10):1000-10.
- Katz J. Timing of treatment and preemptive analgesia en: Rowbotham DJ, Macintyre PE, eds. *Acute pain*. London: Arnold, 2003: 113-62.
- Katz J, Schmid R, Snijdelaar DG, et al. Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use. *Pain* 2004; 110:707-718.
- Bong CL, Samuel M, et al. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2005; 98:1449-1460.

Pseudomixoma peritoneal

Andrés Ayala O¹, José Recalde B², Montalvo Flores N³, Juan Molina Z⁴, José María Aguirre E⁵

1 Posgrado Cirugía General, Universidad Internacional del Ecuador, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

2 Departamento de Cirugía General, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

3 Departamento de Patología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

4 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

5 Departamento de Cirugía General, Hospital de los Valles, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 105-108

Resumen

Introducción: la incidencia del mucocele es desconocida y su hallazgo es frecuente durante una apendicectomía; la importancia clínica de esta patología radica cuando la perforación de la neoplasia apendicular mucinosa determina la aparición del pseudomixoma peritoneal que obliga al cirujano a tomar una decisión terapéutica si el hallazgo imprevisto ocurre durante el período prequirúrgico.

Caso clínico: mujer de 61 años con historia de dolor abdominal inespecífico de varios meses de evolución, localizado en hipogastrio y fosa iliaca derecha; al examen físico se palpa masa de 15 cm de diámetro en hemiabdomen inferior. Los exámenes de imagen confirman la presencia de un tumor mucinoso quístico de ovario, mismo que fue tratado con cirugía citorreductora; el reporte patológico es pseudomixoma peritoneal de bajo grado de malignidad, de origen del apendicular.

Conclusiones: el pseudomixoma peritoneal es una condición clínica inespecífica causada por diseminación de mucina extracelular en la cavidad abdominal; el manejo quirúrgico de esta patología ha cambiado en los últimos años aceptándose por los buenos resultados, la citorreducción más agresiva y quimioterapia intraperitoneal y sistémica. El uso de quimioterapia sistémica en aquellos casos donde el tumor no es resecable está en fases preliminares de investigación.

Palabras clave: Pseudomixoma apendicular mucinoso

Peritoneal pseudomixoma

Abstract

Background: incidence of mucocele is unknown, and it's found during apendicetomy; the clinical importance is when the perforation of mucinous appendix neoplasia determines the formation of the peritoneal pseudomixona that forces to take a decision prior surgery.

Clinical case: woman of 61 years with a past history of unspecific abdominal pain, of several months of evolution, located in hypogastrium and lower right quadrant. At physical exam palpation shows a 15 cm tumor in left lower quadrant. Radiology test confirms the presence of a mucinous cystic tumor of ovary. It was treated with cito-reduction surgery. Pathology reports peritoneal pseudomixoma of low grade, of appendix origin.

Conclusiones: peritoneal pseudomixoma is an unspecific clinical condition caused by dissemination of extracellular mucinous in abdominal area; surgery has sown best results in treatment. Adjuvant chemotherapy is still in research.

Palabras clave: Pseudomixoma apendicular mucinoso



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Correspondencia: Andrés Ayala Ochoa. Departamento de Cirugía, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

Correo electrónico: andres_pojkar@hotmail.com

Recibido: 12/03/14 • Aceptado: 23/04/14

Rev Fac Cien Med (Quito) 2014 - 39 (1)

Introducción

El 90% de las neoplasias epiteliales apendiculares son de tipo mucinoso, debido a su revestimiento productor de moco. El término mucocele se refiere a la dilatación apendicular, producto de la acumulación intraluminal de moco. Su incidencia hasta el momento es desconocida y el hallazgo durante una apendicectomía es usual¹. El pseudomixoma peritoneal se caracteriza por la diseminación de mucina en cavidad peritoneal subsecuente a la perforación de una neoplasia mucinosa apendicular; el hallazgo quirúrgico, en su mayoría incidental, obliga al cirujano a tomar una decisión terapéutica durante el procedimiento quirúrgico.

Se presenta un caso de pseudomixoma peritoneal, hallazgo durante un procedimiento quirúrgico por un tumor ovárico.

Caso clínico

Mujer de 61 años de edad, con antecedentes clínicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II e hipotiroidismo; acude por dolor difuso de 8 meses de evolución a nivel de hipogastrio y fosa iliaca derecha con remisiones esporádicas; a la exploración física, se palpó una masa de 15 cm de diámetro localizada en hemiabdomen inferior, móvil y dolorosa. Los exámenes de laboratorio y Ca 125 fueron negativos. La resonancia magnética abdominal y pélvica (ver **figura 1**) evidencia una lesión expansiva multifoculada con densidad líquida a nivel de anexo derecho de 16 cm x 9 cm x 13 cm y en el lado izquierdo de 10 cm x 8 cm x 8 cm. Además, se reporta una imagen quística cefálica al anexo derecho, adyacente al ciego de 6 cm x 4 cm con compromiso peritoneal difuso y líquido libre a nivel perihepático, periesplénico y pelvis.

Se realizó una cirugía citorreductora evidenciándose en el anexo izquierdo la presencia de un tumor poliquístico, de revestimiento liso con septos, de contenido mucoso claro, de 15 cm x 10 cm de tamaño. En el anexo derecho una tumoración de 16 cm x 12 cm. Además, solución de continuidad de 0,3 cm en el apéndice cecal con presencia de adherencias y áreas nodulares quísticas desde donde fluye material mucoso blanquecino (ver **figura 2**).

El estudio de histopatología reporta abundante material mucinoso en la superficie de la luz apendicular y por fuera de su serosa y ovario;

el diagnóstico fue pseudomixoma peritoneal de bajo grado de malignidad, originado en el apéndice cecal, con compromiso ovárico, de la serosa uterina y del omento (ver **figura 3**).

Figura 1. Resonancia magnética abdominal y pélvica. En la proyección coronal se observa tumoraciones multiquísticas en ambos anexos. En el corte axial se detecta líquido libre peritoneal, tumores pericecal (TP), de anexo derecho (TAD), de anexo izquierdo (TAI) y líquido libre (LL).

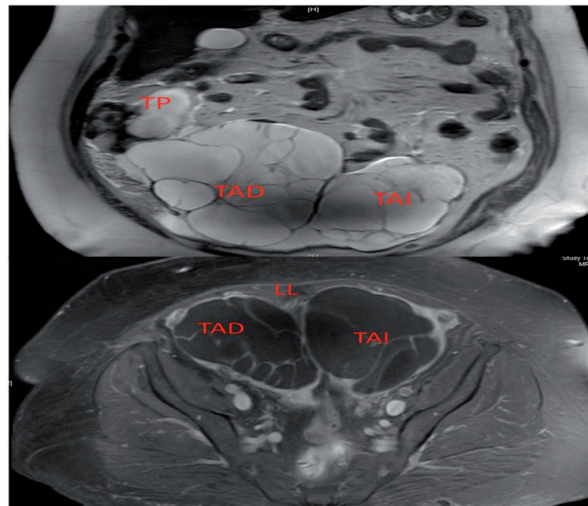
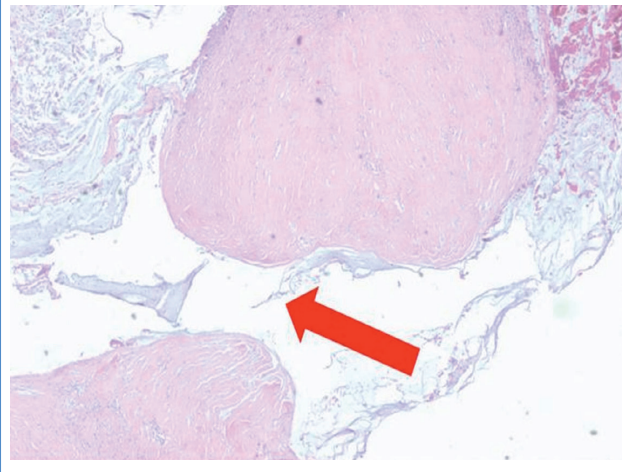


Figura 2. Apéndice cecal con múltiples áreas nodulares quísticas.



La evolución postquirúrgica fue satisfactoria. Se indicó quimioterapia sistémica con carboplatino y paclitaxel.

Figura 3. Estudio histopatológico del apéndice cecal que evidencia falta de continuidad de la pared y salida de material mucinoso amorfo a través (flecha). Tinción con hematoxilina-eosina, aumento 10X.



Revisión

Una condición clínica característica de los tumores apendiculares mucinosos es el pseudomixoma peritoneal o "jelly belly", término usado por Werth en 1884² y Frankel en 1901³; se caracteriza por la presencia de ascitis e implantes mucinosos en peritoneo y omento^{1,4}. Afecta en mayor proporción a mujeres entre 50 a 60 años, estimándose una incidencia de 2 casos cada 10.000 laparotomías⁴. El cuadro clínico está determinado por un patrón de diseminación difusa de las células tumorales mucinosas en cavidad peritoneal¹, acompañado de incremento del perímetro abdominal y dolor abdominal inespecífico^{1,4}.

El ultrasonido abdominal y pélvico permite demostrar la presencia de ascitis ecogénica no móvil, con múltiples masas semisólidas y fenestradas. Mediante la tomografía, se detecta una densidad grasa como hallazgo característico de la ascitis mucinosa peritoneal mientras que, la resonancia magnética parece ser prometedora para estadificar la tumoración y determinar pacientes que serán sometidos a cirugía citorrreductora, procedimiento que está en proceso de investigación^{4,6}. El estudio histológico es el "patrón oro" para el diagnóstico de esta patología⁴.

Existen reportes de casos esporádicos de tumores

primarios de colon, recto, mama, pulmón, páncreas, estómago, vesícula biliar, vejiga, intestino delgado y trompas de Falopio asociados al desarrollo de pseudomixoma peritoneal⁵. La rotura de un tumor mucinoso apendicular es reconocida como el factor que origina un pseudomixoma peritoneal, sin embargo es usual observar en mujeres la presencia de tumores simultáneos a nivel de ovario, que gracias a estudios de inmunohistoquímica y técnicas de genética molecular, permiten determinar que el tumor ovárico es una metástasis del tumor primario apendicular mucinoso⁶.

Sobre la historia natural del pseudomixoma peritoneal, destaca la lenta progresión del tumor que lleva a la muerte por caquexia y cuadros obstructivos parciales o totales⁵, debido a cambios inflamatorios por implantes peritoneales tumorales que forman fístulas y adherencias^{5,7}.

La histopatología usualmente reporta la presencia e se material amorfo mucinoso y tejido fibroso; la mayoría de casos son CK-20 positivo y CK-7 negativo⁸. En 1995, Ronnet y colaboradores describieron tres categorías histopatológicas:

- Adenomucinosis diseminada: caracterizada por lesiones peritoneales con abundante mucina extracelular, escasa proliferación epitelial y escasa atipia.
- Carcinomatosis mucinosa: presencia de lesiones peritoneales con abundante epitelio mucinoso, con características estructurales y citológicas de carcinoma.
- Características intermedias entre adenomucinosis diseminada y carcinomatosis mucinosa.

Esta clasificación determina diferencias en la supervivencia a los 5 años de acuerdo al patrón histopatológico, estimándose una sobrevida del 84% en casos de con adenomucinosis diseminada, 37,6% para los pacientes con características intermedias y 6,7% en pacientes con carcinomatosis mucinosa⁹.

Por la baja disponibilidad de estudios prospectivos randomizados, el tratamiento del pseudomixoma peritoneal es controversial; se han propuesto alternativas para su manejo¹⁰ que incluye procedimientos citorrreductores agresivos con evacuación del líquido ascítico (supervivencia del 50% a 85% a los 5 años y 20% a los 10 años)⁸. Sugarbaker, en el año 2006 propuso una cirugía citorrreductora más agresiva a través resecciones

viscerales extensas con peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal con mitomicina a 42°C combinada con quimioterapia sistémica adyuvante con 5- fluorouracilo durante 5 días, reportando una supervivencia de 20 años hasta en el 70% de casos, si el tumor mucinoso es mínimamente invasivo y la citorreducción realizada es óptima¹⁰. Otro estudio que siguió el mismo protocolo reporta una supervivencia de 5 años en el 87% de casos y un 60% de pacientes libres de enfermedad¹¹; otro trabajo informa una mortalidad del 3% y morbilidad del 49%^{11,12}. Factores como el tipo histológico, procedimiento citorreductor completo, uso de quimioterapia intraoperatoria caliente y factores propios del paciente son factores que pueden alterar la supervivencia del paciente¹².

Revisiones sistemáticas, resaltan que gracias al procedimiento de Sugarbaker, el reporte de supervivencia bordea el 95% a los 2 años y entre el 60% a 68% a los 10 años¹³, resultados prometedores a largo plazo^{13,14}.

Discusión

El pseudomixoma peritoneal es un tumor intraperitoneal sin diseminación linfática o hematológica, por lo que, el uso de quimioterapia sistémica es cuestionado; un ensayo en fase II que contempla el uso de mitomicina C y

capecitabina sistémicas en casos de tumores no resecables, demuestra estabilización de la enfermedad y tasas de supervivencia del 84% en el primer año y 61% a los 2 años de tratamiento¹⁵.

Conclusión

El pseudomixoma peritoneal es una condición clínica inespecífica subsecuente a la diseminación de mucina extracelular hacia la cavidad abdominal por perforación de una neoplasia apendicular mucinosa; su presentación clínica está determinada por los patrones de diseminación. El manejo quirúrgico ha cambiado en los últimos años al instituirse procedimientos citorreductores más agresivos, sumado al uso de quimioterapia intraperitoneal caliente y sistémica con buenos resultados en términos de supervivencia, morbilidad y mortalidad. El uso de quimioterapia sistémica en casos no resecables está en fases tempranas de investigación.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

- Brown JG. Systemic opioid analgesia for postoperative pain management. *Anesth Clin North Am* 1989; 7:51-62.
- Bugedo G, Cárcamo C, Maertens R, Dagnino J, Muñoz H. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Regional Anesthesia* 1990; 15:130-133.
- Bugedo G, Muñoz H, Torregrosa S, Dagnino J. Infusión de morfina para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal alta. *Rev Med Chile* 1994; 122:517-524.
- Catley DM, Thornton C, Jordan C, et al. Pronounced episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985; 63:20-28.
- Ferrante FM. Patient-controlled analgesia. *Anesth Clin North Am* 1992; 10:287-298.
- Oden RV. Acute postoperative pain: incidence, severity and the etiology of inadequate treatment. *Anesth Clin North Am* 1989; 7:1-15.
- Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. Preemptive analgesia for postoperative pain relief. The role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96:725-41.
- McQuay HJ: Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical studies. *Ann Med* 1995; 27:249-56.
- Gottschalk A, Hopkins J. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Family Physician*. 2001-05-15. 63(10). Disponible en: <http://www.aafp.org/afp>
- Ong KS, Lirk P, Seymour RA. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a metaanalysis. *Anesth Analg* 2005; 100:757-73.
- Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48(10):1000-10.
- Katz J. Timing of treatment and preemptive analgesia en: Rowbotham DJ, Macintyre PE, eds. *Acute pain*. London: Arnold, 2003: 113-62.
- Katz J, Schmid R, Snijdelaar DG, et al. Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use. *Pain* 2004; 110:707-718.
- Bong CL, Samuel M, et al. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2005; 98:1449-1460.

Hidatidosis pulmonar

Calle Delgado Catalina¹, Rosales Fernanda¹, Macías Eddyn²

1 Postgrado de Neumología, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador.
2 Servicio de Neumología del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 101-104

Resumen: La enfermedad hidatídica es una patología parasitaria endémica en varios países del mundo y representa un problema de salud pública, influenciado por el nivel socioeconómico y la migración. La hidatidosis es una entidad poco usual y puede afectar a cualquier órgano o tejido. Se presenta un caso de quiste hidatídico pulmonar resuelto quirúrgicamente, complementado con una breve revisión bibliográfica sobre la clínica de la parasitosis, radiológica y tratamiento de la enfermedad, mediante la presentación de un reporte de caso.

Palabras clave: reporte de caso, hidatidosis pulmonar, cirugía

Hidatidosis pulmonar

Abstract: Pulmonary hidatidosis is an endemic parasitic disease in some countries, and it's a public health problem, influenced by socio-economic status and immigration phenomena. It's an unusual disease and can be affect to any organ or tissue. Its presents a case report of pulmonary hidatidosis surgically resolved, and complemented by a literature review about clinical manifestations, radiology diagnostic and treatment.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: case report, pulmonary hidatidosis, surgery

Introducción

La enfermedad hidatídica del pulmón es un trastorno común en muchas áreas del mundo, especialmente en el mediterráneo, medio y lejano oriente y Suramérica; es causada por el estado larvario de *Echinococcus granulosus*. La sintomatología que provoca la enfermedad dependerá del órgano afectado y se debe generalmente a compresión local o disfunción del órgano. La infestación se adquiere por ingesta de agua contaminada o contacto con animales domésticos (cánidos y félidos). En la hidatidosis pulmonar, los estudios de imagen (radiografía de tórax) son usados rutinariamente para el diagnóstico; respecto al tratamiento, de elección será quirúrgico.

Caso clínico

Paciente masculino de 18 años de edad, con cuadro de dos meses de evolución caracterizado por disnea y dolor torácico tipo pleurítico en hemitorax anterior derecho; mediante un estudio de imagen simple (radiografía de tórax) incidentalmente se identifica una opacidad redondeada, de bordes bien definidos en S2 de LSD. Posteriormente se realiza una broncoscopia encontrándose lesiones blanquecinas compatibles con candidiasis y compresión extrínseca total de S2 de LSD con ligero engrosamiento de la carina que divide lóbulo superior e intermediario.

Se establecen dos posibles diagnósticos, el primero quiste hidatídico versus un quiste broncogénico. Se decide la resolución quirúrgica,

Correspondencia: Catalina Calle • Universidad San Francisco de Quito • cata2906@hotmail.com
Recibido: 09/03/14 • Aceptado: 10/04/14

encontrándose una lesión puntiforme de aspecto blanque-cino en la base de lóbulo superior derecho y una imagen quística redondeada en el parénquima pulmonar derecho, extendida desde el segmento 2 al segmento 3 de lóbulo superior derecho, que se rompe y libera líquido claro amarillento, con presencia de cápsula que se desprende al seccionar completamente el LSD. El procedimiento quirúrgico transcurre sin complicaciones.

Palabras clave: Quiste hidatídico pulmonar, hidatidosis pulmonar.

El resultado del estudio histopatológico revela amplias zonas hemorrágicas con presencia de quiste constituido por una capa adventicia acelular y germinativa; en la adventicia se observa la formación de vesículas hijas y dentro de ellas se desarrolla un protoescólice.

Posterior al diagnóstico de quiste hidatídico, si no es factible la resolución quirúrgica, se instaurará el tratamiento con un esquema antiparasitario basado en albendazol.

Discusión

La equinococosis humana es una zoonosis causada por cestodos del género *Echinococcus*; son dos especies importantes desde el punto de vista epidemiológico: *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis* que ocasionan,

respectivamente, la equinococosis hidatídica y la equinococosis alveolar humana. En el ciclo de vida natural de la tenia, los humanos cumplen un rol como huésped intermediario, al infestarse por la ingestión accidental de alimentos contaminados con huevos del parásito eliminados en heces de cánidos, félidos y óvidos¹.

Figura 1. Radiografía de tórax donde se observa una opacidad de bordes bien definidos a nivel de lóbulo superior derecho.

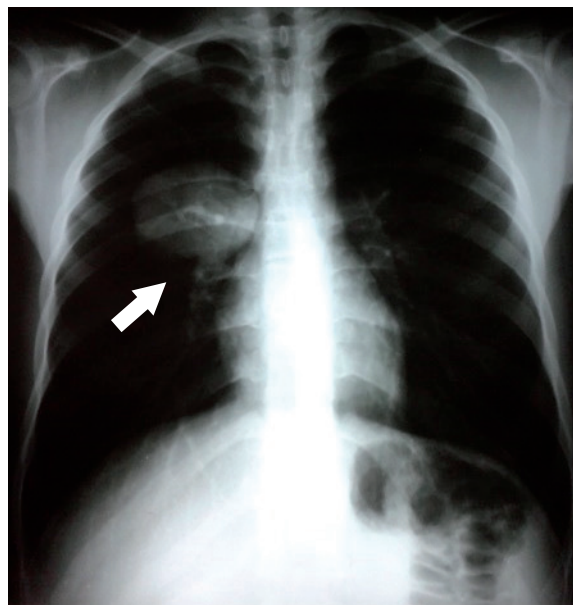


Figura 2. Tomografía computarizada de tórax donde se evidencia lesión redondeada de bordes regulares en S2 de LSD.

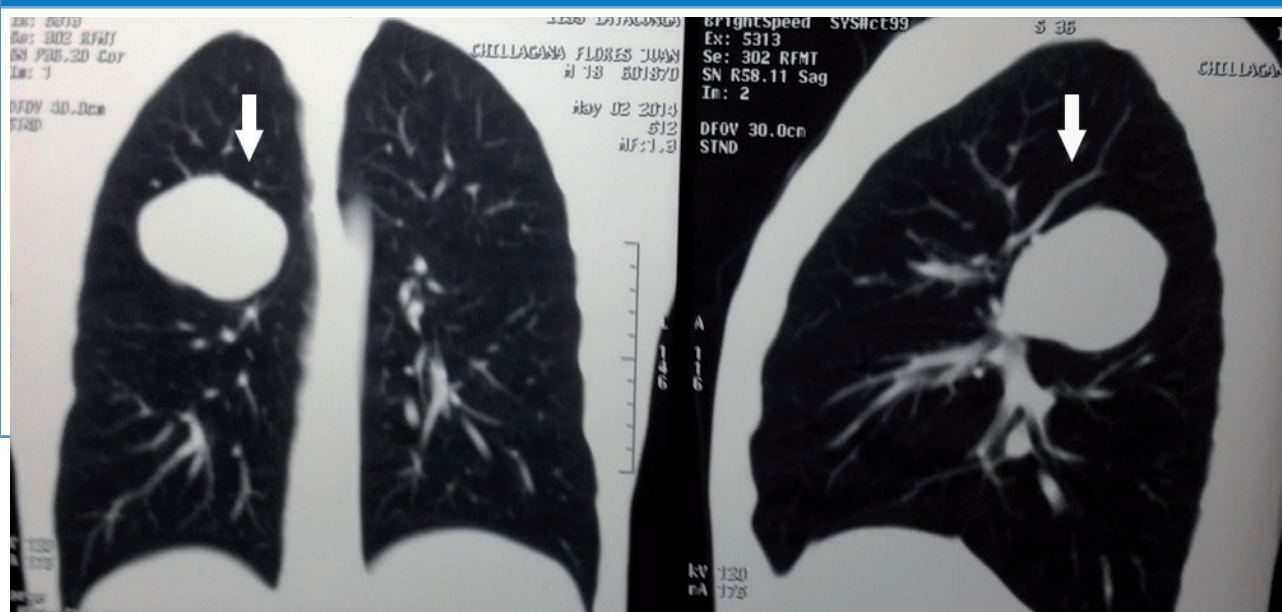


Figura 3a. Tomografía computarizada de tórax donde se observa lesión redondeada de bordes regulares a nivel del campo pulmonar derecho, de aproximadamente 67 x 53 mm. Sin refuerzo con el contraste.

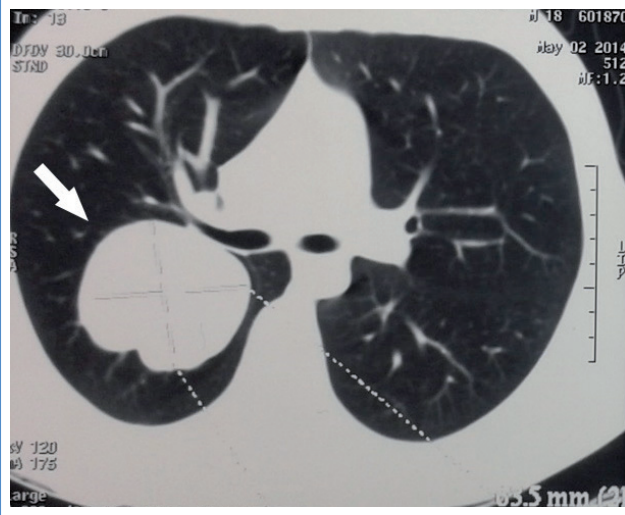
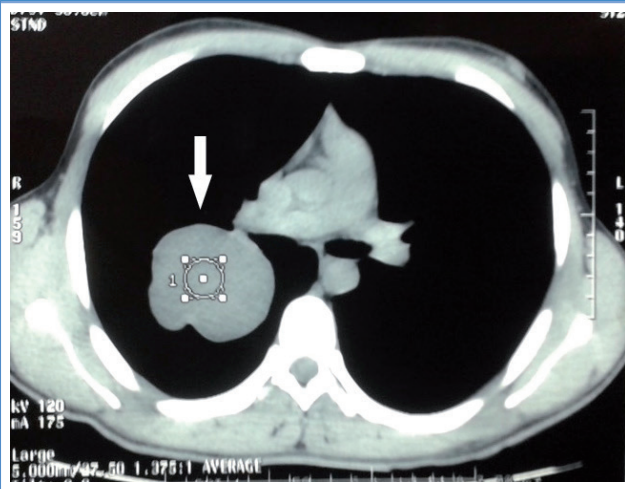


Figura 3b. Tomografía computarizada de tórax donde se observa lesión redondeada de bordes regulares a nivel del campo pulmonar derecho, de aproximadamente 67 x 53 mm. Sin refuerzo con el contraste.



La infestación humana frecuentemente ocurre durante la niñez; está demostrado el largo periodo que toman a los quistes hidatídicos desarrollarse, llegando a ser sintomática luego de transcurridos 5 a 15 años de la infestación. Los síntomas usualmente son secundarios a

compresión local o disfunción del órgano afectado. El hígado es el sitio más usual donde se forman los quistes hidatídicos (70% de casos) seguido de afectación pulmonar (10% a 30% de casos) en menor frecuencia en bazo, riñón, cerebro y hueso^{2,3}.

Los síntomas pulmonares de un quiste intacto incluyen tos, fiebre, disnea y dolor de torácico. La ruptura de un quiste al interior de un bronquio podría provocar hemoptisis, expectoración de fluidos con contenido quístico (hidatoptisis, signo patognomónico de la ruptura quística), hidroneumotórax o empiema. Ocasionalmente, la ruptura del quiste puede causar reacción anafiláctica y neumonía.

En zonas endémicas, los quistes hidatídicos frecuentemente son la causa de opacidades redondeadas bien definidas, únicas o múltiples, llenas de líquido e identificadas mediante una radiografía de tórax. La ruptura del quiste tiene hallazgos característicos incluyendo el signo del aire creciente, neumoqueste, signo del lirio de agua o imágenes con cavidades vacías. El ultrasonido de tórax podría ser útil para confirmar la estructura quística demostrando las características de un doble contorno (membrana endoquística y periquística) cuando se trata de quistes intactos. La tomografía computarizada determina la naturaleza quística de la masa pulmonar y proporciona su localización exacta para planificar el tratamiento quirúrgico⁴⁻⁷. Cuando la cirugía no es una opción válida, el tratamiento antiparasitario requiere de 2 a 4 ciclos de albendazol durante 30 a 60 días con períodos de descanso de 15 días entre cada ciclo⁸. La presencia de hidatidosis pulmonar debe ser considerada en pacientes que presentan una opacidad redondeada, bien definida, particularmente en sujetos residentes o turistas de zonas endémicas.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

1. Khemasuwan D.; Farver C.; Mehta A.: Parasites of the air passages. *Chest*. 145(4):883–895. 2014.
2. Kenned D.; Sharma O.: An Unusual presentation of hydatid disease of the lungs. *Chest*. 97(4). 1990.
3. Geramizadeh B.: Unusual locations of the hydatid cyst: a review from Iran. *Iran-J-Med-Sci*. 38(1): 2-14. 2013.
4. Santivañez S.; Arias P.; Portocarrero BM.; y otros: Serological diagnosis of lung cystic hydatid disease using the synthetic p176 peptide. *Clinical and Vaccine Immunology*. 19:944–947. 2012.
5. Koul PA.; Ajaz A.; Wahid N.; y otros: CT in pulmonary hydatid disease unusual appearances. *Chest*. 118:1645–1647. 2000.
6. Yuksel, M.; Demirpolat, G.; Sever A.; y otros: Disease involving some rare locations in the body: a pictorial essay. *Korean-J-Radiol*. 8:531-540. 2007.
7. Umar Amin M.; Mahmood, R.; Shafique M.; y otros: Pictorial review: Imaging features of unusual patterns and complications of hydatid disease. *Radiology Case*. 3(12):1-24. 2009.
8. Lev-Tzion R.; Goldbart AD.: Endobronchial echinococcosis presenting as non-resolving pneumonia. *Pediatr-Pulmonol*. 47(7):716–718. 2012.