ISSN: 2301-1254

Anales de la Facultad de Medicina

Universidad de la República Uruguay



Anales de la Facultad de Medicina

(Universidad de la República, Uruguay) AnFaMed

An Facultad Med (Univ Repúb Urug) Tercera época. Volumen 4. Suplemento 1. 2017 Facultad de Medicina, Universidad de la República, Gral. Flores 2124, 11800 Montevideo, Uruguay ISSN: 2393-6231 ISSN(e): 2301-1254

E-mail: anfamedudelar@gmail.com URL: http://anfamed.edu.uy

Director y editor responsable

Eduardo R. Migliaro, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Editora ejecutiva

Teresa Morelli

Comité ejecutivo

Patricia Braga

Silvia Chifflet

Amparo de los Santos

Gonzalo Ferreira

Omar Macadar

Eduardo R. Migliaro

Teresa Morelli

Marcela Vázquez

Consejo Editor

José Badano, Institut Pasteur, Montevideo, Uruguay

Ricardo Benavente, Biocenter, University of Würzburg, Germany

Patricia Braga, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Ernesto Cairoli, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Silvia Chifflet, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Francisco Cóppola, Facultad de Medicina, Universidad de la República

Mauricio Cuello, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Adriana Fernández, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Federico Ferrando, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Gonzalo Ferreira, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Gustavo Folle, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay

Mariana Gómez Camponovo, Polo Salud Comunitaria. CENUR Noroeste, Uruguay

Carlos González, Universidad de Valparaíso, Chile

Julio Hernández, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay

Nelia Hernández, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Fernando Machado, Hospital de Clinicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Julio César Medina Presentado, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Verónica Milesi, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

Eduardo Mizraji, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay

Mónica Pujadas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Carlos Romero, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Omar Rompani, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Rossana Sapiro, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Gisselle Tomasso, Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica, Montevideo, Uruguay

Claudia Treviño, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico

Consejo Asesor

Luis Barbeito, Institut Pasteur, Montevideo, Uruguay

Enrique Barrios, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Mario Calcagno, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico

Jorge Castro, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Río Grande, Brazil

Francisco Crestanello, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay,

Lucía Delgado Pebé, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Juan Ignacio Gil, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Ramón Latorre, Universidad de Valparaíso, Chile

Omar Macadar, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Nelson Mazzuchi, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Elia Nunes, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Eduardo Osinaga, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Jorge Quian, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Rafael Radi, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Enrique Pons, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Eduardo Rios, Medical College, Rush University, United States

Cristina Touriño, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Asistente de edición y corrección bibliográfica

Marcela Vázquez, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Diseño Gráfico

Valentina Cámaras, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Soporte técnico

Federico Martínez, UDI, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Tabla de Contenidos

Editorial 6
Monografías Valoración hemodinámica no invasiva de pacientes cirróticos pre/post paracentesis
de gran volumen asociada a albúmina
Agustina Moreira, Agustina Pagnussat, Berenise Oronoz, Lucía Pérez, Pierina Moreira,
Valentina Orlando, Marcelo Valverde y Martín Elizondo
Sensibilidad y especificidad de los elementos del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica para el diagnóstico de bacteriemia en el paciente quemado
Katherin Boné, Luciano Fernández, Giovanna Fornillo, Andrea Rienzi, Orietta Saavedra, Nataly Vergnes, Ignacio Aramendi y Gastón Burghi
Natary Vergnes, Ignacio Aramendi y Gaston Burgin
Parasomnias: puesta a punto
María Roxana Canclini, María Belén Canzani, Michael Jesús Luna, María José Royol,
María Cecilia Rusiñol, Mariana Vega y Pablo Torterolo
Efectos del cannabis sobre la viabilidad celular y el ciclo sueño vigilia en un modelo animal Juan Laluz, Analía Ríos, Santiago Salvo, Agustín Scasso, Antonella Techera, Gimena Vargas,
Burix Mechoso, Verónica Sosa, Alejandra Mondino, Atilio Falconi, Carlos García y Nelson Bracesco44
Factores de riesgo para bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasa de expectro extendido
Florencia Cristiano, Javier Gónzalez, Domiana Da Rosa, Paulina Cubas, Camila Mascheroni,
Iván Lima, Andrés Bálsamo y Rosario Palacio
Prevalencia de obesidad en pacientes internados en el Hospital de Clínicas en agosto del 2017 Cinthya Borges, Tania Camacho, Ana Clara Casella, Marilyn Castiglioni, Javier Sancho,
Jennifer Silva y Mercedes Piñeyro
Revisión de indicaciones de transfusión de sangre desplasmatizada en adultos
Paula Chernik, Mikaela de Agrela, Alicia Lay, Bernardo Paulo, Mauro Piazze, Martín Rodríguez,
Maximiliano Berro y Gabriel Rivas Alén
Hanatagarainamas estudio anidemialágias en la neligiónias de Hanatalagía del
Hepatocarcinoma: estudio epidemiológico en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016
Valentina Berrutti, Denise Carrere, Valentina Faliú, Inés Gervaz, Elisa Graña, Nahiara
Lequini y Mercedes Perendones
Lequility Mercedes Ferendones
Incidencia de infección del sitio quirúrgico en pacientes operados en el
Hospital Pasteur (Montevideo), julio-agosto 2017
Martina Bañales, Diego Castro, Sabrina Della Mea, Isabel Larre Borges, Josefina Mora,
Manuel Soneira y Alejandra Liz
Sangrado uterino anormal en mujeres tratadas con anticoagulantes orales en el
Hospital de Clínicas
Carolina Pérez, Anaclara Pregliasco, Catherine Valdés, José Varela,
Lucía Yao, Sofía Grille y Cecilia Guillermo

Table of Contents

Editorial6
Monographs
Non Invasive Hemodynamic Assessment of Cirrhotic Patients Pre/Post Paracentesis
of Large Volume Associated with Albumin
Agustina Moreira, Agustina Pagnussat, Berenise Oronoz, Lucía Pérez, Pierina Moreira,
Valentina Orlando, Marcelo Valverde & Martín Elizondo
Sensitivity and Specificity of the Systemic Inflammatory Response Syndrome for
the Diagnosis of Bacteremia in Burned Patients
Katherin Boné, Luciano Fernández, Giovanna Fornillo, Andrea Rienzi, Orietta Saavedra,
Nataly Vergnes, Ignacio Aramendi & Gastón Burghi
Parasomnias: State of the Art
María Roxana Canclini, María Belén Canzani, Michael Jesús Luna, María José Royol,
María Cecilia Rusiñol, Mariana Vega & Pablo Torterolo
Effects of Connobis on Coll Viability and the Slean walks Cycle in an Animal Model
Effects of Cannabis on Cell Viability and the Sleep-wake Cycle in an Animal Model
Juan Laluz, Analía Rios, Santiago Salvo, Agustín Scasso, Antonella Techera, Gimena Vargas,
Burix Mechoso, Verónica Sosa, Alejandra Mondino, Atilio Falconi, Carlos García & Nélson Bracesco44
Risk Factors for Bacteremias Caused by Extended-Spectrum
• •
Beta-lactamase-producing Enterobacteria
Florencia Cristiano, Javier González, Domiana Da Rosa, Paulina Cubas, Camila Mascheroni,
Iván Lima, Andrés Bálsamo & Rosario Palacio
Prevalence of Obesity in Hospitalized Patients at the Hospital de Clínicas in August of 2017
Cinthya Borges, Tánia Camacho, Ana Clara Casella, Marilyn Castiglioni, Javier Sáncho,
Jennifer Silva & Mercedes Piñeyro
Indications for Red Cell Concentrates Transfusion in Adults, a Narrative Review
Paula Chernic, Mikaela de Agrela, Alicia Lay, Bernardo Paulo, Mauro Piazze, Martín Rodriguez,
Maximiliano Berro & Gabriela Rivas Alén
Hepatocarcinoma: Epidemiological Sudy in the Polyclinic of Hepatology of the
Pasteur Hospital between 2007-2016
Valentina Berrutti, Denise Carrere, Valentina Faliú, Inés Gervaz, Elisa Graña, Nahiara
Lequini & Mercedes Perendones
Incidence of Surgical Site Infection in Patients who Underwent Surgery at
Hospital Pasteur (Montevideo), July-August 2017
Martina Bañales, Diego Castro, Sabrina Della Mea, Isabel Larre Borges, Josefna Mora,
Manuel Soneira & Alejandra Liz
,
Abnormal Uterine Bleeding in Women Treated with Oral Anticoagulant in Hospital de Clínicas
Carolina Pérez, Anaclara Pregliasco, Catherine Valdés, José Varela,
Lucía Yao, Sofia Grille & Cecilia Guillermo

AnFaMed - ISSN: 2301-1254 Editorial

Del Comité Ejecutivo de AnFaMed

A diez años de la aprobación del nuevo Plan de Estudios (2008) de la carrera de Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina (Universidad de la República, Uruguay), la integración efectiva de la metodología científica en el *curriculum* de grado y especialmente su puesta en práctica mediante la realización de trabajos iniciáticos tutelados, parece un hecho consolidado. La aplicación de este nuevo Plan ha incluido no sólo cambios en la formación del estudiante en este aspecto, sino que ha contribuido a un mayor compromiso de los cuadros docentes de la Facultad en la enseñanza y tutoría en investigación clínica y en investigación básica relacionada con la biología humana.

En este Suplemento de Monografías Estudiantiles (Supl. 1 del Vol. 5, año 2018), *AnFaMed* tiene el agrado de compartir nuevamente un grupo de manuscritos realizados por estudiantes del curso Metodología Científica II durante el año lectivo 2017, y seleccionados por la coordinación del Ciclo.

A la hora de su lectura y evaluación, es importante conocer que son trabajos que debieron ser ejecutados en un plazo de cuatro meses. Las limitaciones temporales y logísticas inherentes a su inserción en un curso curricular de estas características, determinan que frecuentemente se plantee la realización de revisiones bibliográficas, usualmente no sistemáticas. La selección de un tema de impacto clínico o de vigente controversia, otorga en estos casos un valor de aprendizaje adicional a la metodología de búsqueda, lectura crítica, evaluación y síntesis de la literatura científica sobre un tópico.

Sin llegar a ser una revisión sistemática o un metanálisis, encontrarán un ejemplo de ese modelo en el trabajo que analiza la evidencia que sustenta los criterios para transfusión sanguínea. Destacamos especialmente que la mayoría de los trabajos seleccionados en este año fueron investigaciones clínicas (70%), incluyendo el contacto directo con los pacientes objeto de estudio en cuatro casos (dos estudios prospectivos, uno transversal y una serie de casos) y el análisis retrospectivo sobre bases de datos en tres trabajos adicionales. Un grupo de estudiantes, finalmente, nos comunica su experiencia aprendiendo algunas técnicas de manipulación *in vitro* y de experimentación animal *in vivo*, en el contexto de su acercamiento a un grupo de trabajo interdisciplinario sobre el tema *Cannabis*.

La riqueza de estos manuscritos no está en el aporte definitivo a la ciencia de sus contenidos, sino que la encontramos en la heterogeneidad de formas y tópicos, en el esfuerzo y entusiasmo de estas mentes jóvenes aprehendiendo el arte de investigar en ciencias biológicas y humanas, y en la promesa de crecimiento de nuestra comunidad científica.

En nombre del Comité Ejecutivo de AnFaMed Dra. Patricia Braga AnFaMed - ISSN: 2301-1254 Editorial

Introducción

El Ciclo de Metodología Científica II, que cursa la generación de sexto año de la Carrera de Medicina, tiene como objetivo completar la formación científica de los estudiantes iniciada en etapas previas, y se basa en la realización de un proyecto de investigación en un tema de relevancia biomédica. Los proyectos son dirigidos por docentes orientadores de todas las áreas incluyendo básicas, clínicas y epidemiológicas. La Comisión Evaluadora del Ciclo, conformada por profesores de la mayoría de los Servicios, selecciona cada año los mejores trabajos para publicar en AnFaMed.

En este número, tenemos el gusto de presentar el cuarto suplemento que contiene la selección de las monografías realizadas por la generación que cursó en 2017.

La publicación de estos trabajos representa la culminación de un esfuerzo académico formativo en el que todos los grupos presentaron su trabajo en forma escrita como monografía científica, y bajo forma de poster en las Jornadas Científicas del Ciclo.

Nos encontramos culminando el quinto año de esta experiencia que ha sido muy exitosa; el Ciclo se ha consolidado logrando la participación de la mayor parte de los Servicios y Departamentos de la Facultad de Medicina. Nuestra percepción es que ha sido una actividad muy bien recibida tanto por estudiantes como por orientadores, y consideramos que los estudiantes de Medicina ingresan al Internado con herramientas que serán fundamentales para la etapa fi nal de su carrera e inicio de su actividad profesional. Estamos muy conformes con el trabajo realizado que queda en este caso documentado bajo forma de publicación de los trabajos más destacados, los que fueron seleccionados de un total de 102 trabajos.

Estamos convencidos que esta actividad ha permitido contribuir a la formación científica del estudiante de medicina y a la aplicación de herramientas específicas y metodologías que apuntan a la creación de conocimiento científico original y a la de resolución de problemas médicos complejos a través de la búsqueda sistemática de información, generación o análisis de resultados e interpretación crítica de los mismos. Como producto del curso muchos estudiantes se han incorporado a grupos de investigación, han presentado sus trabajos en congresos de medicina nacionales, o publicado artículos científicos, lo cual impacta de forma muy notoria en su formación como futuros profesionales.

Esperamos que los artículos presentados en este suplemento sirvan para inspirar la realización de nuevos trabajos tanto en los siguientes ciclos de Metodología Científica, como en el desarrollo científico de estudiantes de fin de carrera y jóvenes médicos en los próximos años.

AnFaMed - ISSN: 2301-1254 Editorial

También aspiramos a que estas acciones impacten positivamente en la calidad de la atención de salud desarrollada por los futuros egresados, en el marco de una actividad médica con sólidos enfoques científicos.

Dra. Silvina Bartesaghi
Prof. Adjunta Unidad de Coordinación Curricular Metodología Científica
Centro de Investigaciones Biomédicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Valoración hemodinámica no invasiva de pacientes cirróticos pre/post paracentesis de gran volumen asociada a albúmina

Non Invasive Hemodynamic Assessment of Cirrhotic Patients Pre/Post Paracentesis of Large Volume Associated with Albumin

Agustina Moreira¹, Agustina Pagnussat¹, Berenise Oronoz¹, Lucía Pérez¹, Pierina Moreira¹, Valentina Orlando¹, Marcelo Valverde^{2*} y Martín Elizondo²

Resumen:

Introducción y objetivo: La cirrosis representa el estadio final en el cual convergen diferentes enfermedades hepáticas crónicas. A medida que progresa, con el desarrollo de mayor hipertensión portal (HTP), aparecen complicaciones como la ascitis, el síndrome hepato-renal y la hiponatremia. El desarrollo de estas complicaciones marca un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad con notable impacto pronóstico. La ascitis refractaria es una de las manifestaciones avanzadas de la HTP y su tratamiento de elección es la paracentesis de gran volumen asociada a la administración de albúmina. Dicho procedimiento, presenta como probable complicación el desarrollo de disfunción circulatoria post-paracentesis, vinculada a los cambios hemodinámicos producidos durante la misma, en pacientes con un estadío hemodinámico border-line, que puede ser valorado oportunamente de forma no invasiva.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, en el que participaron tres pacientes cirróticos con ascitis refractaria. Se analizó la hemodinamia pre y post paracentesis de gran volumen asociada a la administración de albúmina endovenosa mediante un método no invasivo (Finapres[®] Nova).

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docentes de la UDA, Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreático, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay.

^{*}Contacto: Marcelo Valverde. Correo electrónico: dr.marcelovalverde@gmail.com

Resultados y conclusiones: De los tres pacientes valorados, dos de ellos presentaban un perfil hemodinámico similar, sin desarrollar disfunción circulatoria post-paracentesis. El tercer paciente presentó una disfunción circulatoria post-paracentesis, partiendo de un peor estado hemodinámico basal, y con una pobre respuesta al tratamiento instituido. La valoración previa del estado hemodinámico de forma no invasiva podría permitir la toma de decisiones terapéuticas específicas, que podrían modificar la evolución y el pronóstico frente a la necesidad de paracentesis evacuadoras en este sub-grupo de pacientes.

Palabras clave:

Cirrosis, hemodinamia, ascitis refractaria, albúmina, paracentesis de gran volúmen, Finapres® Nova, disfunción circulatoria post-paracentesis.

Abstract:

Background and aim: Cirrhosis represents the final stage of different chronic liver diseases. As it progresses with the development of increased portal hypertension (HTP), complications such as ascites, hepatorenal syndrome and hyponatremia appear. The development of these complications marks a turning point in the evolution of the disease with significant impact. Refractory ascites is one of the advanced manifestations of HTP and its better treatment is large volume paracentesis associated with the administration of albumin. This procedure presents as a probable complication, the development of paracentesis-induced circulatory dysfunction, linked to the hemodynamic changes produced during it, in patients with borderline hemodynamic stage, which may be evaluated using a non-invasive technique.

Material and methods: These is a prospective, descriptive, observational study in which three cirrhotic patients with refractory ascites participated. The Hemodynamic changes were analyzed before and after the removal of a large volume of ascites fl uid associated with the administration of intravenous infusion of albumin by a non-invasive monitoring system (Finapres®Nova). Results and conclusion: Three patients were analyzed, two of them showed a similar hemodynamic profile, without developing paracentesis-induced circulatory dysfunction. The third patient presented paracentesis-induced circulatory dysfunction, starting from a worse hemodynamic state, and adding a poor response to treatment.

A non-invasive assessment of the hemodynamic state before large volume paracentesis in this sub group of patients could improve the specific therapeutic interventions, which might ameliorate the evolution and prognosis of the illness.

Keywords:

Cirrhosis, Hemodynamics, Refractory Ascites, Albumin, Large Volume Paracentesis, Finapres® Nova, Paracentesis-Induced Circulatory Dysfunction.

Monografía

Abreviaturas

Alb	albúmina	PAD	presión arterial diastólica
DCPP	disfunción circulatoria postparacentesis	PAM	presión arterial media
FC	frecuencia cardíaca	PAS	presión arterial sistólica
FFAA	fuerzas armadas	PBE	peritonitis bacteriana espontánea
GC	gasto cardíaco	SRAA	sistema renina angiotensina aldosterona
Hto	hematocrito	SNS	sistema nervioso simpático
Hb	hemoglobina	TP	tiempo de protrombina
HTP	hipertensión portal	TGO	transaminasa glutámico oxalacética
IC	índice cardíaco	TGP	transaminasa glutámico pirúvica
IRVS	índice resistencia vascular sistémica	RVS	resistencia vascular sistémica
IS	índice sistólico	RVP	resistencia vascular periférica
INR	international normalized ratio	SHR	Sindrome hepatorrenal
MELD	Model for End-stage Liver Disease	VS	volumen sistólico
PGV	paracentesis de gran volumen		

Introducción

La cirrosis representa el estadio final común en el cual convergen diferentes enfermedades hepáticas crónicas caracterizada por una fase asintomática de duración variable en la que los pacientes pueden presentar elementos subclínicos de HTP y disfunción hepatocítica. A medida que la enfermedad progresa con el desarrollo de mayor HTP y deterioro de la función hepática aparecen complicaciones como ascitis, SHR e hiponatremia. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad con notable impacto pronóstico debido al aumento de la morbimortalidad⁽¹⁾.

Desde el punto de vista hemodinámico, en la cirrosis compensada, existe un moderado aumento de la presión portal y se produce una ligera reducción en la RVSy de la PAM debido a la vasodilatación arterial esplácnica. Este fenómeno se ve compensado por un aumento en el gasto cardíaco (GC), lo que permite mantener la presión y el volumen arterial efectivo dentro de

los límites normales⁽¹⁾⁽²⁾. En fases avanzadas se produce una circulación hiperdinámica con una marcada reducción de la RVS, lo que genera una disminución del volumen circulante eficaz⁽²⁾. La primera alteración en la función renal es la disminución en la capacidad de excretar sodio, que puede incluso presentarse en una etapa de cirrosis compensada. La fase siguiente se caracteriza por la incapacidad para excretar agua libre de solutos, lo que lleva a que la excreción de agua libre se encuentre alterada en la mayoría de los pacientes con ascitis⁽³⁾. En una última etapa, la vasoconstricción renal provoca una caída del flujo sanguíneo renal y posteriormente del filtrado glomerular⁽²⁾⁽⁴⁾. En la evolución, el aumento del GC disminuye de forma progresiva a causa de la llamada cardiomiopatía cirrótica, con el desarrollo de disfunción sistodiastólica, probablemente secundaria a hipertrofia ventricular. Con la progresión de la enfermedad hepática y empeoramiento de la HTP, la vasodilatación aumenta llevando a una reducción del volumen circulante eficaz, que conduce progresivamente a la fibrosis miocárdica⁽⁵⁾⁽⁶⁾. A esto se suma la incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca (FC) a pesar de una activación intensa del sistema nervioso simpático (SNS), contribuyendo al empeoramiento de las complicaciones mencionadas⁽¹⁾⁽²⁾.

La clasificación de Child-Pugh y el score de MELD-Na son scores pronósticos indicadores de gravedad y predictores de mortalidad de la enfermedad, que ayudan a la toma de conductas terapéuticas como la oportunidad de interconsulta con servicio de enfermedades hepáticas y la necesidad de trasplante⁽¹⁾. Además los pacientes también se pueden clasifi car según los estadios sugeridos por D'Amico y cols. en los que la presencia de hemorragia digestiva ocasionada por várices esofágicas y el número de descompensaciones distintas al sangrado variceal están estrechamente vinculados con la mortalidad a los 5 años⁽⁷⁾.

Dentro de dichos eventos, la ascitis refractaria se define como aquella que no puede ser prevenida mediante tratamiento higiénico-dietético-medicamentoso y de recurrencia temprana (después de una paracentesis terapéutica). El tratamiento de elección en ella es la PGV, con el objetivo de extraer grandes volúmenes de ascitis, lo que lleva a una mejoría clínica de síntomas respiratorios restrictivos. Por otro lado la extracción de grandes volúmenes de ascitis origina un incremento de la actividad de los sistemas neurohormonales (SNS, ADH y SRAA), que como consecuencia puede desencadenar una disfunción circulatoria post paracentesis, hecho que se asocia con una rápida reproducción de la ascitis, peoría de la función renal (pudiendo evolucionar a SHR) e hiponatremia dilucional, lo que disminuye significativamente la sobrevida. La expansión con albúmina endovenosa disminuye significativamente la probabilidad de desencadenar una DCPP⁽⁸⁾,

por lo tanto el Club Internacional de Ascitis recomienda para extracción de volúmenes mayores a 5 litros, la administración de albúmina en forma lenta, por vía endovenosa (6-8 g por cada litro de ascitis removido), disminuyendo así la probabilidad de desarrollar dicha complicación⁽⁹⁾.

En el presente estudio se valoró el estado hemodinámico de pacientes con cirrosis y ascitis, antes y después de la realización de una PGV asociada a albúmina endovenosa, asistidos en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA. en el período comprendido entre junio y agosto de 2017, con la utilización de una técnica de valoración hemodinámica no invasiva (Finapres® Nova).

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo prospectivo en el que fueron incluidos pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica avanzada con indicación de PGV y asistidos en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA. Se excluyeron pacientes con indicación de PGV que presentaran alteración del estado hemodinámico vinculado a una causa no adjudicable a la hepatopatía.

Registro de pacientes y equipamiento

Aprobado el trabajo por parte del Comité de Investigación del Hospital Central de las FFAA., se obtuvo un consentimiento informado escrito y firmado por los participantes para su inclusión en el estudio, y para la utilización de los datos provenientes de su historia clínica.

Finapres® Nova

La valoración hemodinámica fue por medio de un sistema de monitorización hemodinámica continua no invasiva ampliamente validado denominado Finapres® Nova, que mediante pletismografía digital obtiene distintos parámetros hemodinámicos: Saturación de O2, FC, PAS, PAM y PAD, GC, IC, VS, IVS,RVS y IRVS⁽¹⁰⁾.

Los pacientes se monitorizaron antes de la realización de una PGV, inmediatamente después, entre 48 a 72 horas post-procedimiento y a los 7 a 10 días.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio observacional descriptivo de valoración de los cambios hemodinámicos ocurridos pre y post PGV en 3 pacientes cirróticos. Dado el escaso número de pacientes no fue necesario aplicar tests estadísticos.

Resultados

Se estudiaron 3 hombres de 63, 69 y 58 años, P1, P2 y P3 respectivamente. La etiología fue alcohólica en 2 pacientes (P1 y P3), y criptogénica en el restante. En cuanto a la severidad de la cirrosis previo a la paracentesis, todos los pacientes presentaban un estadío C de Child-Pugh (P1: 11; P2:10; P3: 11). El score MELD-Na fue de 12, 14 y 20 respectivamente. Los 3 pacientes se encontraban en estadio 5 de D'Amico. En relación a la presencia de elementos de HTP los 3 pacientes presentaban várices esofágicas, ascitis refractaria y encefalopatía porto sistémica.

Ninguno de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con beta-bloqueantes ni cursaban procesos infecciosos intercurrentes. En todos se extrajeron 8 litros de líquido de ascitis, se realizó expansión con albúmina endovenosa a dosis de 8 gramos por litro de ascitis extraída; y se descartó el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y bacterioascitis. En la Tabla 1 se presenta la analítica sanguínea anterior a la LPGV, Los parámetros hemodinámicos de cada uno de

Tabla 1. Analítica sanguínea pre PGV

	P1	P2	Р3
Hb (g/dl)	8.4	10.7	8.1
Hto (%)	24	33	24
Plaquetas (103/uL)	71	60	48
INR	1.67	1.43	1.51
TP actividad (%)	54	55	51
Cr (mg/dl)	1.08	1.04	1.12
Na+ (mmol/l)	137	139	131
BT (mg/dl)	1.41	5.47	2.34
TGO (u/l)	34	65	25
TGP (u/l)	22	42	18
Alb (g/dl)	2.5	3.8	3

los pacientes, se expresan en las tablas 2, 3 y 4; y Figuras 1, 2 y 3.

El estado basal de los pacientes estudiados previo a la paracentesis era diferente en los pacientes 1 y 2 con respecto al tercer paciente. El GC en los pacientes 1 y 2 se encontraba elevado, con una disminución de la RVS en relación a los valores normales. Por otro lado el tercer paciente presentaba un GC basal francamente disminuido y una RVS aumentada con respecto a la población general. La PAM de los tres pacientes se encontraba disminuida, siendo la del tercer paciente significativamente más baja que la de los dos restantes.

Al momento de la PGV se objetivaron los cambios hemodinámicos más relevantes, observándose que en los tres pacientes hubo un aumento del GC, (significativamente mayor en P2 y P3), y una disminución de la RVS y de la PAM.

A las 48 horas y a los 7 días post PGV, el GC y la RVS tienden a retornar al estado basal en los tres pacientes. La PAM tiende a disminuir a las 48 horas y a aumentar a la semana, retornando al estado basal e incluso superándolo (P2).

Tabla 2. Parámetros hemodinámicos pre y post PGV - P1

	Pre PGV	1 hora post PGV	48 hs post PGV	1 semana post PGV
FC (lpm)	68	80	68	61
PAS (mmHg)	105	114	92	101
PAD (mmHg)	60	51	46	48
PAM (mmHg)	77	76	61	65
GC (L/min)	6.6	6.9	7.3	7.2
IC (L/min/m2)	3.2	3.4	3.5	3.4
VS (mL)	97	86	108	120
IS (mL/m²)	47	43	51	56
RVS (dinas.s.cm ⁻⁵)	875	696	628	689
IRVS (dinas.s.m ² .cm ⁻⁵)	0.70	0,56	0.51	0,6

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos pre y post PGV - P2

	Pre PGV	1 hora post PGV	48 hs post PGV	1 semana post PGV
FC (lpm)	76	76	79	93
PAS (mmHg)	111	104	115	124
PAD (mmHg)	63	63	72	81
PAM (mmHg)	78	76	77	96
GC (L/min)	5.1	9.1	5.1	6.8
IC (L/min/m2)	2.5	4.5	2.5	3.4
VS (mL)	67	120	64	74
IS (mL/m²)	33	60	32	38
RVS (dinas.s.cm ⁻⁵)	1181	501	1174	909
IRVS (dinas.s.m ² .cm ⁻⁵)	0.93	0,42	0.93	0.73

Tabla 4. Descripción de parámetros hemodinámicos pre y post PGV - P3

	Pre PGV	1 hora post PGV	48 hs post PGV	1 semana post PGV
FC (lpm)	60	61	44	63
PAS (mmHg)	88	89	68	108
PAD (mmHg)	55	57	50	51
PAM (mmHg)	63	67	57	66
GC (L/min)	2.8	5.8	3.5	3.0
IC (L/min/m²)	1.3	2.9	1.7	1.4
VS (mL)	46	91	57	57
IS (mL/m²)	22	45	27	27
RVS (dinas.s.cm ⁻⁵)	1766	864	1487	1640
IRVS (dinas.s.m ² .cm ⁻⁵)	1.37	0.69	1.15	1.4

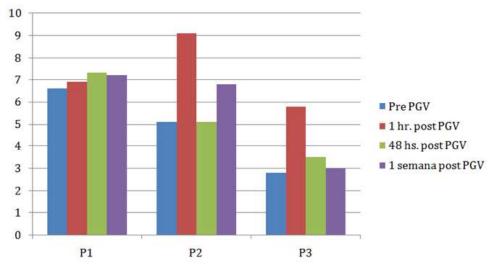


Figura 1. Variación del GC en relación a la PGV GC (L/min)

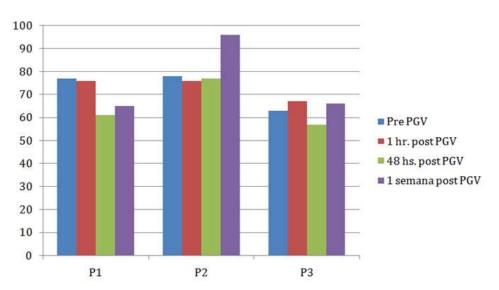


Figura 2. Variación de la PAM en relación a la PGV PAM (mmHg)

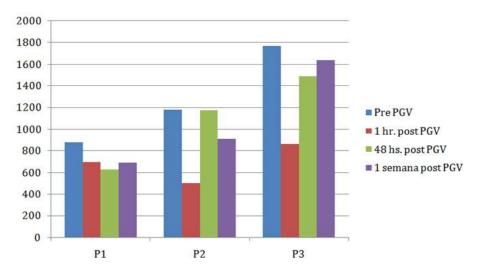


Figura 3. Variación de RVS en relación a la PGV RVS (dinas.s.m2.cm-5)

A los 7 días de la paracentesis y de forma concomitante al último registro hemodinámico se extrajo nuevamente analítica sanguínea (Tabla 5).

Analizando la paraclínica previa y posterior a la PGV, el P1 presentó un incremento de la Cr de 1,08 a 1,4 2 mg/dl, sin otros cambios significativos. El P2 no presentó cambios a destacar, a diferencia del tercer paciente quien presentó una hiponatremia dilucional y un empeoramiento de su función renal luego de realizada la PGV con un incremento significativo de la Cr, de 1,1 2 pre PGV a 1,90 mg/dl post PGV, asociándose con un descenso del Na de 131 a 124 mEq/l.

Tabla 5. Analítica sanguínea 7 días post PGV

	P1	P2	P3
Hb (g/dl)	8.8	11.4	9.5
Hto (%)	26	35	27
Plq (103/uL)	115	78	61
INR	1.67	1.47	1.35
TP actividad %	47	53	59
Cr (mg/dl)	1.42	1.08	1.90
Na+ (mmol/l)	134	143	124
BT (mg/dl)	1.53	4.6	2.37
TGO (u/l)	49	69	32
TGP (u/l)	32	39	21
Alb (g/dl)	2.9	4.0	3.2

Discusión y Conclusiones

Los pacientes incluidos en este estudio se encontraban en un estadío avanzado e irreversible de la cirrosis, siendo el trasplante hepático el único tratamiento curativo⁽¹⁾. La pletismografía se ha utilizado en el Servicio de Enfermedades Hepáticas del Hospital Central de las FFAA como forma de valorar de manera no invasiva el estado hemodinámico en este grupo de pacientes⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾. En nuestro trabajo la valoración hemodinámica no invasiva con Finapres® Nova evidenció los

cambios hemodinámicos pre y post PGV. Aunque la muestra no fue representativa dado la exigencia en los criterios de inclusión y el corto período de recolección de datos, los resultados obtenidos permiten establecer conclusiones interesantes. Los pacientes 1 y 2 presentaron similar estadío hemodinámico pre PGV, dado por una circulación hiperdinámica con GC elevado, PAM y RVS disminuidas, encontrándose ambos en el mismo estadio evolutivo de la enfermedad. Dicho estadio hemodinámico fue similar al observado en otros pacientes con estadio C de Child-Pugh(13). Asimismo, tuvieron similar respuesta hemodinámica frente a la PGV. El tercer paciente se encontraba con un peor estado hemodinámico basal en comparación con los anteriores, que se vio reflejado mediante una PAM y un GC francamente disminuidos, traducción de mayor gravedad, como expresión de estadío final de su enfermedad⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Post PGV este paciente presentó una peoría de la función renal (aumento de la Cr) e hiponatremia dilucional, en el contexto de una DCPP, complicación grave asociada a la PGV.

El seguimiento clínico de los pacientes con cirrosis en sus diferentes estadios evolutivos debería incluir la valoración del estado hemodinámico. La posibilidad de disponer de un equipamiento que permita caracterizar dicho estado en estos pacientes de forma no invasiva, permitiría comprender los diferentes estadíos hemodinámicos por los que cursa el paciente cirrótico. Para estos fines resulta de gran utilidad el Finapres® Nova, un sistema de monitorización hemodinámica continua, sencilla, de bajo costo y no invasiva, ampliamente validado, que permite obtener información detallada del estado de la circulación sistémica⁽¹⁰⁾. Dicha valoración permitiría tomar decisiones terapéuticas específicas en el manejo de la ascitis refractaria, como puede ser la administración de una mayor cantidad de albúmina endovenosa, o la extracción de una menor cantidad de líquido ascítico en los pacientes que presenten un deterioro hemodinámico mayor, con el objetivo de disminuir la probabilidad de desarrollar una DCPP, pudiendo modificar la evolución y el pronóstico de los pacientes.

Agradecimientos:

Al Hospital Central de las FFAA, especialmente al Servicio de Enfermedades Hepáticas; a la Cátedra de Bioingeniería de la Facultad de Ingeniería - Universidad de la República y al Dr. Ignacio Farro por la generosidad y apoyo a este trabajo.

Referencias:

- Ginés Gibert P, Vergés Solá E. Cirrosis hepática. En: Farreras-Rozman. Medicina Interna. 17^a ed.Elsevier; 2012.2 vol. 314-320 p.
- 2. Ginés P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. Hepatology. 2008;48(3):1002–10.
- 3. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Special article definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology. 1996;23(1):164-76.
- 4. Solá E, Ginés P. Review Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. J. Hepatol. 2010;53(6):1135–45.
- 5. Liu H, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. En: Lee SS, Moreau R. Cirrhosis a practical guide to management. Wiley Blackwell; 2015. 225–35p.
- 6. Iwao T, Oho K, Sakai T, Tayama C, Sato

- M, Nakano R, et al. Splanchnic and extrasplanchnic arterial hemodynamics in patients with cirrhosis. J Hepatol. 1997;27(5):817–23.
- 7. D' Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1180–93.
- 8. European Association for the Study of the Liver. Guías de práctica clínica de la EASL sobre el manejo de la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, y el síndrome hepatorrenal en la cirrosis. Guías Práctica Clínica J Hepatol. 2010;53:397–417.
- 9. Annamalai A, Wisdom L, Herada M, Noureddin M, Ayoub W, Sundaram V, et al. Management of refractory ascites in cirrhosis: Are we out of date?. World J Hepatol. 2016;8(28):1182–93.
- 10. Finapres Medical Systems. Request for quote Finapres NOVA. [cited 2017 Oct 10]. Available from: http://www.finapres.com/request-for-quote/Finapres-Nova
- 11. Süleymanlar I, Aktas S, Basarici I. Utilization of impedance cardiography in noninvasive assessment of hemodynamic status in cirrhotic patients. Turk J Gastroenterol. 2010;21(3):280-286.
- 12. Dazzani F, Micati M, Caraceni P, Drago GM, Domenicali M, Pacilli P, et. Al. Transthoracic electrical bioimpedance: A non-invasive technique for the evaluation of the haemodynamic alterations in patients with liver cirrhosis. Digestive and Liver Disease. 2005;35(10):786–792.
- 13. Elizondo M, Farro I, Valverde M, Armentano R, Gerona S. Perfil Hemodinámico en una cohorte de pacientes con hepatopatía crónica: Estudio vascular no invasivo. Acta

Sensibilidad y especificidad de los elementos del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica para el diagnóstico de bacteriemia en el paciente quemado

Sensitivity and Specificity of the Systemic Inflammatory Response Syndrome for the Diagnosis of Bacteremia in Burned Patients

Katherin Boné¹, Luciano Fernández¹, Giovanna Fornillo¹, Andrea Rienzi¹, Orietta Saavedra¹, Nataly Vergnes¹, Ignacio Aramendi² y Gastón Burghi^{2*}

Resumen:

El diagnóstico de sepsis en los pacientes quemados presenta dificultades. Los elementos del sindrome de respuesta inflamatoria sistémica son habituales en el paciente quemado, más allá de la presencia de infección.

Objetivos: determinar la sensibilidad y especificidad de los elementos que definen al sindrome de respuesta inflamatoria sistémica para predecir el desarrollo de bacteriemia y analizar los factores asociados a mortalidad.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, longitudinal, retrospectivo y analítico. Los casos representan a los pacientes con bacteriemia y los controles aquellos con hemocultivos sin desarrollo de microorganismos. Las variables analizadas fueron edad, sexo, superficie corporal quemada, diálisis, injuria inhalatoria, y los parámetros para realizar diagnóstico de sepsis.

La evaluación de la sensibilidad y especificidad se llevó a cabo mediante la confección de curvas ROC. Se definió la significancia estadística a un valor p < 0.05.

Resultados: Se analizaron, 50 casos y 50 controles. No existieron diferencias en la edad (44 ± 18 años vs 39 ± 17 ; p=0,11), la superficie corporal total quemada ($38\%\pm20\%$ vs $37\pm14\%$; p=0,73) ni en la presencia de injuria inhalatoria (74% vs 78%; p=0,64)

¹ Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

² Docente supervisor. Cátedra de Medicina Intensiva de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

^{*}Contacto: Gastón Burghi. Correo electrónico: burghig@gmail.com

La plaquetopenia presentó la mayor área bajo la curva (0,6) para predecir el desarrollo de bacterimia. No existireron diferencias en la mortalidad de ambos grupos.

Conclusiones: No se encontraron parámetros con sensibilidad y especificidad adecuada para definir sepsis. El recuento plaquetario presentó la mayor área bajo la curva. El desarrollo de bacteriemia no se asoció a un incremento de la mortalidad.

Palabras clave:

Quemados, sepsis, bacteriemia, plaquetopenia.

Abstract:

The diagnosis of sepsis in burned patients presents difficulties. The elements of the systemic inflammatory response syndrome are common in the burned patient, beyond the presence of infection.

Objectives: to determine the sensitivity and specificity of the elements that define the systemic inflammatory response syndrome to predict the development of bacteremia and analyze the factors associated with mortality.

Methods: A case-control, longitudinal, retrospective and analytical study was carried out. Cases represent patients with bacteremia and controls those with negative blood cultures. The variables analyzed were age, sex, burned body surface, VIS/kelel [`ZS/Sf[a` [`\gdkl dMg/feaXI'\aaVUg/fgdM/S`VfZW parameters to make a diagnosis of sepsis.

The sensitivity and specificity evaluation was carried out by means of ROC curves. The statistical significance was defined at a value p < 0.05.

Results: 50 cases and 50 controls were analyzed. There were no differences in age (44 + 18 years vs. 39 + 17, p = 0.11), the total body surface burned (38% + 20% vs 37 + 14%, p = 0.73) or in the presence of inhalatory injury (74% vs 78%, p = 0.64)

Plaquetopenia presented the largest area under the curve (0.6) to predict the development of bacterimia. There were no differences in the mortality of both groups.

Conclusions: No parameters were found with significant sensitivity and specificity to define sepsis with the exception of the platelet count in the acute stage of bacteremia. The development of bacteremia was not associated with an increase in mortality.

Keywords:

Burns, Sepsis, Bacteriemia, Low Platelets Count.

Introducción

La Sociedad Internacional de Quemaduras define una quemadura como la injuria de la piel o de cualquier tejido generado por una causa térmica (fuego, líquidos calientes, sólidos calientes, radiación, electricidad o sustancias químicas)⁽¹⁾. Las quemaduras severas generan alteraciones inflamatorias que van más allá del sitio de la injuria y se transforman en alteraciones sistémicas⁽²⁾.

Cuando se produce una quemadura grave se genera una destrucción masiva de los tejidos expuestos y a continuación una respuesta inflamatoria mayormente mediada por citoquinas generadas por linfocitos T y B, monocitos, macrófagos y queratinocitos. La respuesta inflamatoria secundaria a una quemadura produce efectos sistémicos que pueden clasificarse en dos fases. Durante la primera fase que involucra las primeras 48 h, se produce aumento de la permeabilidad microvascular generando pasaje de líquido hacia el extravascular. Los mediadores proncipalmente implicados en esta fase aguda son el TNF alfa, la Interleuquina (IL) 6 y la 8⁽³⁾⁽⁴⁾.

La segunda fase comienza en los primeros días de la lesión y puede persistir hasta 3 años luego de la misma. Consiste en cambios en la homeostasis de la glucosa y en el metabolismo de las proteínas musculares⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Las infecciones explican el 50-75% de los fallecimientos en los pacientes con quemaduras. En especial las infecciones bacteriémicas se asocian a un incremento de la mortalidad en diferentes estudios⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. El diagnóstico de sepsis en el paciente quemado es muy complejo. La misma radica en la dificultad para diferenciar la infección de la inflamación generada por la propia quemadura. Como consecuencia de ello se genera una utilización de antibióticos excesivo lo cual gene-

ra resistencia antimicrobiana frente a estos fármacos e incremento de costos asistenciales⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

Con el objetivos de facilitar el diagnóstico de sepsis, en el año 2007 la American Burn Association definió los criterios de de sepsis en el paciente quemado. Estos incluyen⁽¹³⁾:

- Infección patológica confirmada en un cultivo (por ejemplo herida, sangre, orina).
- Identificar contaminación procedente del tejido biopsiado (es decir >10⁵ bacterias en la herida biopsiada o presencia de invasión microbiana).
- Mejoría clínica atribuible a la administración antimicrobiana.

Y al menos tres de los siguientes parámetros del sindrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):

- Temperatura >39 °C o <36,5 °C
- Taquicardia progresiva >90 latidos por minuto
- Taquipnea progresiva >30 respiraciones por minuto
- Hipotensión refractaria, presión sanguínea sistólica <90 mmHg o descenso >40 mmHg o presión arterial media <70 mmHg
- Leucocitosis >12.000 o Leucopenia <4.000</p>
- Trombocitopenia <100.000μ1
- Hiperglicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente
- Incapacidad para tolerar la nutrición enteral durante al menos 24 horas debido a: distensión abdominal, incremento del volumen residual y diarrea incontrolable >2500 ml/día.

Luego de realizada esta definición han sido muy pocos los estudios que han intentado evaluar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de estos criterios en el desarrollo de sepsis en los pacientes quemados⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Objetivos

Objetivo general

Conocer la sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos y paraclínicos utilizados en la definición de sepsis del paciente quemado del consenso internacional del año 2007, para el diagnóstico de bacteriemias en sujetos grandes quemados asistidos en el Centro Nacional de Quemados (CENAQUE), Hospital de Clínicas Uruguay, en el período comprendido entre el 1º de enero del año 2007 al 31 de diciembre del año 2016.

Objetivos específicos

- 1. Evaluar la sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos y paraclínicos en el diagnóstico de sepsis, en dos momentos evolutivos diferentes, etapa aguda correspondiente a la primer semana y etapa subaguda a partir de la segunda semana.
- Determinar la prevalencia de los microorganismos causantes de bacteriemia, a partir de muestras obtenidas en pacientes portadores de dicha patología.
- 3. Determinar el impacto de las bacteriemias en la mortalidad de los pacientes quemados.

Metodología

Se realizó un estudio de casos y controles, longitudinal, retrospectivo y analítico. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años con una superficie corporal quemada mayor al 10%, ingresados en el Centro Nacional de Quemados en el periodo transcurrido entre el primero de enero del año 2007 al treinta y uno de diciembre del año 2016.

Los casos se definieron como los pacientes que presentaron bacteriemia y los controles aquellos cuyos hemocultivos no desarrollaron microorganismos.

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años y los inmunosuprimidos (en tratamiento con fármacos inmunosupresores, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, pacientes oncológicos).

Los casos y controles fueron pareados respecto a la edad, superficie corporal quemada semejante y hemocultivos realizados en un tiempo de evolución similar. Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de los registros electrónicos del centro. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Las variables que se recogieron son edad, sexo, superficie corporal quemada total, superficie corporal quemada profunda, injuria inhalatoria, resultados de hemocultivos, microorganismo causante, diálisis, mortalidad de los pacientes y los parámetros para realizar diagnóstico de sepsis en el paciente quemado.

Análisis estadístico

Los datos se adjuntaron en una planilla electrónica para su análisis. El procesamiento estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 19. Las distintas variables se presentan como media ± su desvío estándar. Para valorar

asociación de variables cualitativas se utilizó el test de chi-cuadrado. Para la asociación de variables continuas se utilizó el test de Student. La evaluación de la sensibilidad y especificidad de los diferentes criterios clínicos se llevó a cabo mediante la confección de curvas ROC. Para evaluar el impacto de las bacteriemias en la sobrevida de los pacientes utilizamos curvas de Kapplan-Meier utilizando el análisis Log Rank. Se definió la significancia estadística en base a un valor de p menor a 0,05.

Resultados Características de la población

Se analizaron, 50 pacientes con hemocultivos positivos (Grupo casos) y 50 cuyos hemocultivos no desarrollaron microorganismos (Grupo control).

Los casos y controles fueron comparables en edad (44 ± 18 años vs 39 ± 17 ; p=0,11), superficie corporal total quemada ($38\%\pm20\%$ vs 37 ± 14 %; p=0,73) y superficie corporal profunda quemada ($23\pm20\%$ vs $15\pm12\%$; p=0,75). La presencia de injuria inhalatoria (74% en casos vs 78% en controles; p=0,64) y la estadía en la uni-

dad $(50 \pm 29 \text{ vs } 49 \pm 46; \text{ p=0,15})$ fueron similares en ambos grupos.

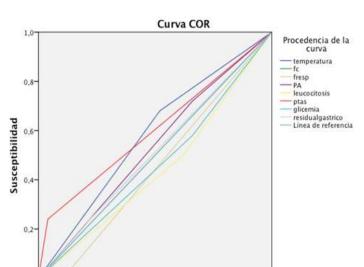
Sensibilidad y especificidad de cada una de las variables que integran la definición de sepsis

No encontramos ninguna variable que tuviera una adecuada sensibilidad y especificidad para identificar los pacientes que desarrollaron bacteriemias en nuestra población. (Tabla 1).

La variable con la mayor área bajo la curva fue la presencia de plaquetopenia (AUC=0,6). (Figura 1).

Al evaluar la asociación entre las distintas variables y la presencia de bacteriemias a través de análisis univariado, la presencia de plaquetopenia fue el único factor asociado al desarrollo de bacteriemia (Tabla 2) (Figura 1).

Al analizar cada factor de acuerdo al momento de aparición de la bacteriemia, la plaquetomenia presentó la mayor área bajo la curva en los primeros 7 días (AUC 0,72), mientras que la temperatura presentó la mayor área bajo la curva luego de este período de tiempo (AUC 0,57). (Tabla 3) (Figura 2) (Figura 3).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

0,6

1 - Especificidad

0,8

Figura 1. Sensibilidad y especificidad de los parámetros del diagnóstico de sepsis.

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria>30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000μl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

Variables	% Sensibilidad	% Especificidad	Área bajo la curva
Temperatura	68	48	0,58
Frecuencia cardiaca	50	50	0,50
Frecuencia respiratoria	4	86	0,45
Presión arterial	72	34	0,53
Leucocitos	50	38	0,44
Plaquetas	24	96	0,6
Glicemia	58	34	0,46
Residual Gástrico	22	80	0,51

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los parámetros para el diagnóstico de sepsis en el paciente quemado

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria>30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000µl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

Tabla 2. Comportamiento de las variables en función de presencia o ausencia de bacteriemia

Variables	Con Bacteriemia	Sin Bacteriemia	p
Temperatura	68%	52%	0,10
Frecuencia cardíaca	94%	94%	1,0
Frecuencia respiratoria	4%	14%	0,08
Presión arterial	72%	66%	0,51
Leucocitos	50%	62	0,22
Plaquetas	24%	4%	0,004
Glicemia	58%	66%	0,41
Residual gástrico	22%	20%	0,80

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria>30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000µl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

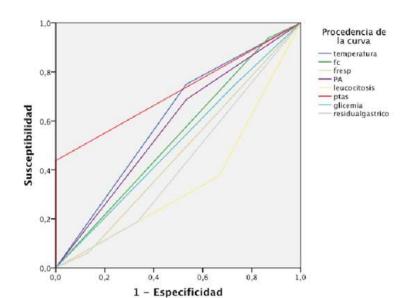


Figura 2. Sensibilidad y especificidad de los parámetros del diagnóstico sepsis con bacteriemia en los primeros 7 días.

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria>30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000μl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los parámetros para el diagnóstico de sepsis en el paciente quemado de acuerdo al momento de aparición de la bacteriemia

Ba	cteriemias en los	primeros 7 días	Bacteriemias luego del 7o día			
Variable	%Sensibilidad	%Especificidad	Área bajo lacurva	%Sensibilidad	%Especificidad	Área bajo la curva
Temperatura	75	46	0,61	65	49	0,57
Frecuencia cardiaca	93	13	0,54	94	3	0,49
Frecuencia respiratoria	6	86	0,47	3	85	0,44
Presión arterial	68	46	0,58	74	29	0,51
Leucocitos	37	33	0,35	56	40	0,48
Plaquetas	43	100	0,72	15	94	0,55
Glicemia	75	26	0,51	50	37	0,44
Residual gástrico	18	66	0,43	24	86	0,55

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria>30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000µl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

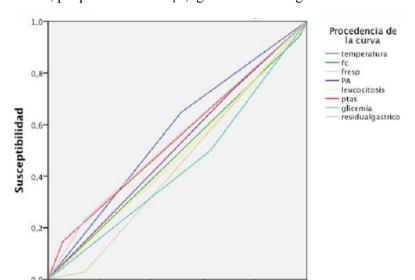


Figura 3. Sensibilidad y especificidad de los parámetros del diagnóstico sepsis con bacteriemia luego de los 7 días.

Temperatura >39 °C o <36,5 °C; frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria>30 respiraciones por minuto; presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; leucocitos >12.000 o <4.000; plaquetas <100.000μl; glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente.

Impacto de la bacteriemia en la mortalidad

1 - Especificidad

0,6

0,8

0,4

0,2

La presencia de bacteriemia no se asoció con mortalidad en nuestra población. La mortalidad global de los pacientes con bacteriemia fue del 52% vs 38 % (p=0,15) en los pacientes sin bacteriemia. Al analizar los factores asociados a mortalidad en nuestra población, la edad, la superficie total quemada y la superficie quemada profunda se asocian a mayor mortalidad (Tabla 4).

Al evaluar la mortalidad a los 28 días, no encontramos diferencias en ambos grupos (34% en casos vs 18% en los controles; Log Rank=0,55) (Figura 4).

0,92

0.001

Injuria inhalatoria

Edad

	Sobreviven	Fallecen	р
Bacteriemia	44%	58%	0,15
Superficie total quemada	33 + 15	43 + 19	0,007
Superficie quemada profunda	14 + 12	26 + 20	0,004

75%

49 + 20

76%

36 + 15

Tabla 4. Parámetros asociados a mortalidad

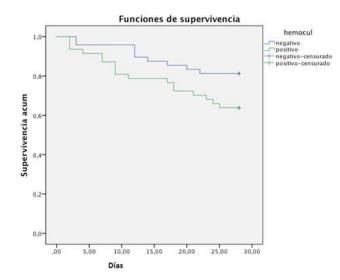


Figura 4. Curva de sobrevida a los 28 días del ingreso al centro nacional de quemados.

Discusión

Durante el periodo de enero 2007 a diciembre 2016 se analizaron 100 historias de pacientes grandes quemados asistidos en el CENAQUE; de los cuales 50 desarrollaron bacteriemias y 50 tuvieron hemocultivos negativos. Los casos y controles fueron pareados, por lo cual, la edad, la superficie quemada total, la superficie quemada profunda, la presencia de injuria inhalatoria y los días de estadía en la unidad fueron similares en ambos grupos.

Al evaluar la performance de los diferentes parámetros para el diagnóstico de bacteriemia, observamos que ninguna variable presentó una adecuada sensibilidad y especificidad. La ausencia

de variables diagnósticas con buena sensibilidad y especificidad podría deberse a la superposición de un estado inflamatorio basal y la presencia de una infección asociada. La actividad inflamatoria es de tal magnitud en esta patología que lleva a una pérdida de la sensibilidad y especificidad de los elementos de SIRS al aparecer la infección⁽¹⁶⁾

Asi mismo, la presencia del estado hipercatabólico y proinflamatorio en los pacientes quemados se prolonga por varios meses, lo cual puede explicar la ausencia de una correcta sensibilidad y especificidad de los diferentes parámetros en los casos evaluados luego de los siete días del ingreso a la unidad de quemados⁽¹⁶⁾. Otro aspecto que también debe ser tomado en consideración es que los controles, si bien no presentan bacteriemia, si pueden presentar otras infecciones no bacteriémicas, lo cual puede transformarse en un elemento confusor a la hora de analizar los hallazgos de nuestro estudio.

Pese a estos hallazgos es de destacar que diversos estudios han evaluado los diferentes elementos del sindrome de respuesta inflamatoria sistémica y han encontrado la utilidad de los mismos para el diagnóstico de sepsis, aunque la mayoría de estos estudios no evalúa cada variable en forma aislada, sino la sumatoria de algunas de ellas⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾. Estos estudios son los que han sido tomados en consideración a la hora de generar la definición de sepsis⁽¹³⁾.

En nuestro estudio la plaquetopenia presentó la mayor área bajo la curva, siendo de 0,6. El hallazgo de la plaquetopenia como marcador de infección ha sido reportado en diversos estudios⁽²¹⁾ (22)(23)

Si bien diferentes estudios que afirman que los procesos infecciosos explican la mayoría de los fallecimientos en los pacientes quemados, nuestro estudio no logró evidenciar esta asociación entre bacteriemia y mortalidad⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾. Pese a ello, el análisis de supervivencia a los 28 días presentó una tendencia a menor mortalidad en el grupo de pacientes sin bacteriemia.

La presencia de bacteriemia no se asocia en forma estadísticamente significativa con la mortalidad en nuestro estudio, sin embargo la edad, la superficie corporal quemada total y la superficie corporal quemada profunda si son factores asociados a la misma. Estos hallazgos se reproducen en diversos estudios, al punto que tanto la edad como la superficie quemada forma parte de todos los scores pronósticos en los pacientes quemados⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Si bien la injuria inhalatoria y el sexo no se presentaron como variables asociadas a mortalidad en nuestro estudio, varios scores de severidad de pacientes quemados los identifican también asociados a mayor riesgo de mortalidad⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. No se realizó un cálculo de tamaño muestral, por lo cual la misma pudo haber sido pequeña para alguno de los objetivos planteados (100 pacientes en total). Finalmente, si bien el grupo control se definió por la ausencia de bacteriemia, no podemos evaluar si no presentaba infecciones sin bacteriemia. Esto puede incidir en la baja sensibilidad y especificidad de los distintos factores para el diagnóstico de sepsis.

Conclusiones

Los parámetros que forman parte del sindrome de respuesta inflamatoria no presentan una adecuada sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico de bacteriemia en nuestro estudio. A pesar de esto se puede observar que durante la primera semana la plaquetopenia es un parámetro con elevada especificidad (100%) pero con baja sensibilidad (43%) para la detección de bacteriemia en los pacientes quemados.

No evidenciamos una asociación significativa entre mortalidad y el desarrollo de bacteriemia en nuestra población.

Referencias

- Gorordo-Del LA, Hernández-López GD, Zamora-Gómez SE, García-Román MTA, Jiménez-Ruiz A, Tercero-Guevara BI. Atención inicial del paciente quemado en UCI: revisión y algoritmo. Rev Hosp Jua Mex. 2015;82(1):43-8.
- 2. Valdés Mesa S, Palacios Alfonso I, Mariño Fernández JA. Tratamiento integral del paciente gran quemado. Rev Cuba Med Mil. 2015;44(1):130-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000100016
- 3. Schwartz RJ, Chirino CN, Sáenz SV, Rodríguez TV. Algunos aspectos del manejo del paciente quemado en un servicio de cirugía infantil. A propósito de 47 pacientes. Rev. argent. dermatol. 2008;89(2):165-73.
- Csontos C, Foldi, V, Pálinkas L, Bogar L, Röth E, Weber G, Lantos J. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns: prognostic value of interleukin-10. Burns. 2010;36(4):483–494.

Monografía

- 5. Emara S. Prognostic indicators in acute burned patients: a review. J Acute Dis. 2015;4(1):85-90.
- 6. Ballian N, Rabiee A, Andersen DK, Elahi D, Gibson BR. Glucose metabolism in burn patients: The role of insulin and other endocrine hormones. Burns. 2010;36(5):599-605.
- 7. Acosta MR, Plana GG. Respuesta inmunitaria en el paciente quemado. Rev Cuba Med Mil. 2001;30(supl.):56-62.
- 8. Zorgani A, Franka RA, Zaidi MM, Alshweref UM, Elgmati M. Trends in nosocomial bloodstream infections in a burn intensive care unit: An eight-year survey. Ann Burns Fire Disasters. 2010; 23(2):88-94.
- 9. Patel BM, Paratz JD, Mallet A, Lipman J, Rudd M, Muller MJ, et al. Characteristics of bloodstream infections in burn patients: An 11-year retrospective study. Burns. 2012;38(5):685-90.
- 10. Raz-Pasteur A, Hussein K, Finkelstein R, Ullmann Y, Egozi D. Blood stream infections (BSI) in severe burn patients. Early and late BSI: A 9-year study. Burns. 2013;39(4):636-42.
- 11. Pérez Hera F, Camejo Darías L, Rojas Sifontes E. Comportamiento de la resistencia antimicrobiana de gérmenes aislados en heridas por quemaduras. Rev Cuba Cir. 2009;48(3).
- 12. Hidalgo F, Mas D, Rubio M, Garcia-HierroP. Infeccions in critically ill burn patients.Medicina Intensiva. 2016;40(3):179-185.
- 13. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res. 2007;28(6):776-90.
- 14. Orban C. Diagnostic Criteria for Sepsis in Burns Patients. 2012;107(6):697-700.

- 15. Hogan BK, Wolf SE, Hospenthal DR, D'Avignon LC, Chung KK, Yun HC, et al. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. 2012;33(3):371-8.
- 16. Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Metabolismo y terapia nutricional en el paciente quemado crítico: una revisión actualizada. Med intensiva. 2018;42(5):306-16
- 17. Vindenes HA, Ulvestad E, Bjerknes R. Concentrations of cytokines in plasma of patients with large burns: their relation to time after injury, burn size, inflammatory variables, infection, and outcome. Eur J Surg. 1998;164(9):647–56
- 18. Murray CK, Hoffmaster RM, Schmit DR, Hospenthal DR, Ward JA, Cancio LC, et al. Evaluation of White Blood Cell Count, Neutrophil Percentage, and Elevated Temperature as Predictors of Bloodstream Infection in Burn Patients. Arch Surg. 2007;142(7):639-42.
- 19. Wolf SE, Jeschke MG, Rose JK, Desai MH, Herndon DN. Enteral feeding intolerance: an indicator of sepsis-associated mortality in burned children. Arch Surg. 1997;132(12):1310–3.
- 20. Housinger TA, Brinkerhoff C, Warden GD. The relationship between platelet count, sepsis, and survival in pediatric burn patients. Arch Surg. 1993;128(1):65–6.
- 21. Lavrentieva A. Replacement of specific coagulation factors in patients with burn : A review. Burns. 2013;39(4):543-8.
- 22. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B. Acute burn induced coagulopathy. Burns. 2013;39(6):1157-61.

23. Layios N, Delierneux C, Hego A, Huart J, Gosset C, Lecut C, et al. Sepsis prediction in critically ill patients by platelet activation markers on ICU admission: a prospective pilot study. Intensive Care Med Exp. 2017 Dec;5(1):32

- 24. Brusselaers N, Monstrey S, Snoeij T, Vandijck D, Lizy C, Hoste E, et al. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. Am J Crit Care. 2010;19(6):e81-7
- 25. Egozi D, Hussein K, Filson S, Mashiach T, Ullmann Y. Bloodstream infection as a predictor for mortality in severe burn patients: an 11-year study. Epidemiol Infect. 2014;142(10):2172-9.
- 26. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The Abbreviated Burn Severity Index. Ann Emerg Med. 1982;11(5):260-262
- 27. Williams DJ, Walker JD. A nomogram for calculation of the Revised Baux Score. Burns. 2015;41(1):85-90

Parasomnias: puesta a punto

Parasomnias: State of the Art

María Roxana Canclini¹, María Belén Canzani¹,
Michael Jesús Luna¹, María José Royol¹, María Cecilia Rusiñol¹,
Mariana Vega¹ y Pablo Torterolo^{2*}

Resumen:

El sueño es un estado reversible de carencia de consciencia y respuesta al ambiente, que se acompaña de profundos cambios fisiológicos. Este se subdivide en dos estados comportamentales, el sueño REM y el sueño no-REM (NREM).

Existen procesos patológicos que se manifiestan principalmente durante el sueño. Dentro de estos, están las parasomnias que se definen como las patologías en que ocurren experiencias o eventos físicos no deseados durante el sueño. Estas a su vez se dividen en las que ocurren durante el sueño NREM y REM.

Dentro de las parasomnias durante el sueño NREM se destaca el sonambulismo, que se caracteriza por comportamientos complejos durante el sueño, afectando principalmente a los niños. Otra parasomnia importante es el terror nocturno, el cual es un evento dramático que representa un despertar parcial durante el sueño profundo, que se acompaña de una importante activación autonómica.

Entre las parasomnias del sueño REM, la de mayor importancia es el trastorno del comportamiento del sueño REM. Esta se caracteriza por la ausencia de la atonía muscular característica de este estado. Esto determina que los pacientes actúen sus propios sueños (que principalmente ocurren en sueño REM) pudiendo resultar en lesiones de diversa entidad. Esta parasomnia se asocia a enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson.

Dado que los trastornos de sueño en general, y las parasomnias en particular son trastornos relativamente poco conocidos en nuestro medio, en este trabajo realizamos una puesta a punto de esta temática.

Palabras clave:

Sonambulismo, terror nocturno, enuresis, inercia del sueño, trastorno del comportamiento del sueño REM.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor. Laboratorio de Neurobiología del Sueño. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

*Contacto: Pablo Torterolo. Correo electrónico: ptortero@fmed.edu.uy

Abstract

Sleep is a reversible state of lack of consciousness and response to the environment that is accompanied by important physiological adjustments. This is subdivided in two behavioral states, REM sleep and non-REM sleep (NREM).

There are pathological processes that manifest mainly during sleep. Within these, parasomnias are defined as the pathologies in which undesirable behaviors occur during sleep. The parasomnias are subdivided into those that occur during NREM and REM sleep.

Among NREM-parasomnias, somnambulism (sleep-walking) is highlighted, which is characterized by complex motor behavior during sleep, mainly affecting children. Another important parasomnia is the night terror, which is a dramatic event that represents a partial awakening during deep sleep, which is accompanied by an important autonomic activation.

Among REM-parasomnias, the most important is REM sleep behavior disorder. This is characterized by the absence of the muscular atony that is characteristic of this behavioral state. This determines that patients act their own dreams (which mainly occur during REM sleep) and can result in injuries of diverse entity. This parasomnia is associated with neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease.

Since sleep disorders in general, and parasomnias in particular, are relatively unknown disorders in our medical system, in this work we made a state of the art of this subject.

Keywords:

Somnambulism, Sleepwalking, Night Terrors, Enuresis, Sleep Inertia, REM Sleep Behavior Disorder.

Introducción

El ser humano pasa un tercio de la vida durmiendo, sin conciencia del mundo exterior. Parte de este tiempo, durante los sueños, tenemos una actividad cognitiva extraña y desconectada de la realidad (actividad onírica). A pesar de que todavía las funciones del sueño no son claras, en los últimos tiempos hubo un notable incremento en el conocimiento de la fisiología del sueño. A su vez, se han descrito numerosas patologías cuyas manifestaciones ocurren principalmente durante el sueño.

Un tercio de la población sufre de alguna alteración del sueño y/o somnolencia diurna excesiva, y al menos el 10% sufre de un trastorno del sueño clínicamente significativo⁽¹⁾. En la Tabla 1

se muestra según la guía *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3), de la *American Academy of Sleep Medicine*, los principales grupos de trastornos del sueño, entre los que se encuentran las parasomnias⁽²⁾.

Tabla 1. Trastornos de sueño

-						
In	S	01	m	n	1	a

Desórdenes del sueño relacionados con la respiración

Desórdenes centrales de somnolencia excesiva

Desórdenes del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia

Desórdenes de sueño relacionados con el movimiento

Parasomnias

Según la clasificación de la ICSD-3

Las parasomnias se definen como experiencias o eventos físicos no deseados que ocurren en la transición al sueño, durante el sueño o en el despertar⁽²⁾⁽³⁾.

En este trabajo se describen brevemente las características fisiológicas del sueño, para luego hacer una puesta a punto de las parasomnias.

Aspectos fisiológicos del sueño

El sueño es un estado reversible de carencia de consciencia y respuesta al ambiente, que se acompaña de profundos cambios fisiológicos⁽⁴⁾. En los mamíferos se reconocen tres estados comportamentales: vigilia, sueño de ondas lentas o no-REM (NREM) y sueño de movimientos oculares rápidos (REM por su sigla en inglés, Rapid Eyes Movements). La polisomnografía (PSG) es la herramienta básica utilizada para distinguir estos estados. Esta consiste en el registro simultáneo de, por los menos, las siguiente señales bioeléctricas: el electroencefalograma (EEG), que registra la actividad eléctrica cortical, el electromiograma que registra la actividad eléctrica muscular, y el electrooculograma que registra el movimiento de los ojos⁽⁵⁾.

El sueño NREM se subdivide en 3 etapas (N1, N2 y N3) en base a la profundidad del estado⁽⁴⁾. Clásicamente se describe en el EEG del sueño NREM la presencia de ondas lentas (0,5 a 4 Hz) de alto voltaje, con husos de sueño y complejos K. En N3 existe mínima actividad mental (sueños o actividad onírica). En contraste, el sueño REM, se define como una activación del EEG (ondas de alta frecuencia y baja amplitud), atonía muscular, episodios de movimientos oculares rápidos y una gran variabilidad autonómica⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Al sueño REM también se lo ha denominado sueño paradójico, porque el EEG es similar a la vigilia a pesar de

que el sueño es profundo; los sueños ocurren principalmente durante este estado⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Desde la vigilia se ingresa a la fase N1. El sueño REM se produce aproximadamente 90 minutos después del inicio del sueño, parámetro conocido como latencia del sueño REM. El sueño nocturno está formado por 4 a 5 ciclos de sueño de aproximadamente 90 minutos; cada ciclo comienza con el sueño NREM y termina con el final del sueño REM. El sueño REM ocupa 20-25% del sueño en adultos y predomina en el último tercio de la noche⁽⁴⁾. La arquitectura del sueño varía fuerte-mente según la edad de la persona, especialmente en las primeras etapas de la vida⁽⁷⁾.

Sistemas neurales que generan la vigilia y el sueño

Los sistema neurales que generan la vigilia se los conoce como sistemas activadores⁽⁸⁾. Estos están compuestos por grupos neuronales de la formación reticulada mesopontina, hipotálamo póstero-lateral y cerebro basal anterior (BF). Estos grupos neuronales activadores, que están activos en vigilia, utilizan distintos neurotransmisores (noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, etc.), y proyectan a diversas áreas del sistema nervioso central generando la vigilia⁽⁵⁾⁽⁸⁾.

En el área preóptica del hipotálamo es donde se encuentran las neuronas encargadas de inducir y mantener el sueño NREM⁽⁵⁾. En esta región predominan las neuronas GABAérgicas que aumentan su frecuencia de descarga durante el sueño NREM e inhiben las neuronas activadoras. A su vez estas neuronas son inhibidas por neuronas activadoras; es decir, existe una inhibición recíproca entre áreas activadoras y generadoras de sueño NREM.

Las redes neuronales críticas para generar sueño REM se encuentran es la formación reticulada ponto-mesencefálica⁽⁶⁾. Estas áreas contienen neuronas que se activan preferentemente durante el sueño REM (llamadas neuronas REM-on), así como otras que se inhiben durante esta etapa (neuronas REM-off). La generación del sueño REM depende de la interacción entre ambos grupos neuronales⁽⁹⁾.

El ciclo sueño-vigilia está regulado por un componente circadiano (proceso C) y otro homeostático (proceso S)⁽¹⁰⁾. El proceso C, está regulado por el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo⁽¹¹⁾. El SCN recibe información lumínica directamente en la retina y promueve la vigilia regulando la actividad de los sistemas activadores y promotores de sueño. Además, el SCN regula la liberación de melatonina desde la glándula pineal durante la noche⁽¹²⁾. Esta hormona, que señala la ausencia de luz, tiene un débil efecto promotor del sueño.

El proceso S determina que la presión al sueño (o deseo de dormir) aumente durante la vigilia a medida que esta se prolonga. Se ha demostrado que durante la vigilia se liberan al espacio sináptico sustancias, como la adenosina, que promueven el sueño NREM⁽¹³⁾. La adenosina promueve sueño NREM inhibiendo los sistemas activadores y estimulando las neuronas promotoras del sueño NREM.

Parasomnias

En la Tabla 2 se muestra la clasificación de las parasomnias de acuerdo a la ICSD-3. Estas se clasifican en parasomnias que se presentan durante el sueño NREM (parasomnias NREM) y durante el sueño REM (parasomnias REM)⁽²⁾⁽¹⁴⁾ (15)(16). Otras patologías se agrupan en "Otras para-

somnias", entre las que se incluyen las parasomnias secundarias a patologías, y a medicamentos o sustancias. Por último, la ICSD-3 también considera un grupo denominado, "Síntomas aislados y variantes normales", donde se destaca la somniloquia.

Tabla 2. Parasomnias

Parasomnias NREM
Sonambulismo
Confusión al despertar
Terror nocturno
Trastorno alimentario relacionado con el sueño
Parasomnias REM
Trastorno del comportamiento del sueño REM
Parálisis del sueño aislada recurrente
Distorsión del sueño por pesadillas
Otras parasomnias
Síndrome de la explosión de la cabeza
Alucinaciones relacionadas con el sueño
Enuresis durante el sueño
Parasomnias por causa médica
Parasomnias por causa de medicación o substancias
Síntomas aislados y variantes normales

La clasificación se basa en la ICSD-3. Esta clasificación considera al "Bruxismo del sueño" como un desorden del movimiento (clásicamente se consideraba como una parasomnia).

Parasomnias NREM

Somniloquia

Las ICSD-3 considera a las parasomnias NREM como desórdenes del despertar⁽²⁾⁽¹⁷⁾. Estos se caracterizan por:

- 1. Episodios recurrentes de despertares incompletos.
- 2. Falta de respuesta o respuesta inapropiada a estímulos.
- 3. Falta de conciencia o ausencia de reporte de actividad onírica.

4. Amnesia parcial o completa del episodio.

Las parasomnias NREM ocurren mayoritariamente durante la fase N3 del sueño NREM⁽¹⁶⁾, por lo tanto, tienden a ocurrir en el primer tercio del sueño nocturno. Son comunes en la infancia disminuyendo la incidencia con la edad.

La fisiopatología de estas parasomnias puede explicarse como un estado disociado entre vigilia y sueño NREM⁽¹⁶⁾. Es decir, parte del cerebro está en estado de vigilia (activado) mientras que otras regiones se encuentran con las ondas lentas del sueño NREM. Como resultado el cerebro está suficientemente despierto como para llevar a cabo actos motores complejos, pero está lo suficientemente dormido como para no tener consciencia o responsabilidad de estas acciones.

Sonambulismo

El sonambulismo se caracteriza por comportamientos durante el sueño NREM⁽¹⁶⁾⁽¹⁸⁾. El comportamiento incluye desde acciones elementales como caminar, hasta actividades tan complejas como por ejemplo, manejar un auto. Estas actividades se realizan en forma automática sin consciencia de estas (automatismos motores).

Prevalencia. Este trastorno aparece típicamente en la infancia y se estima que de 2 a 3% de los individuos que padecieron sonambulismo en la infancia lo mantienen durante su vida adulta⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Se ha descrito cierta asociación con patologías respiratorias, síndrome de Tourette y migraña⁽¹⁸⁾
(21)(22)

Diagnóstico. El diagnostico se hace en base a la clínica y la PSG acoplada con registro de video (video-PSG)⁽¹⁶⁾. El diagnóstico diferencial es principalmente con otras parasomnias (siempre es un desafío diferenciar entre las distintas parasomnias) y crisis epilépticas.

Clínica. Apoyan el diagnóstico la historia repetida de incorporarse y caminar durante el sueño, cara inexpresiva, dificultad o imposibilidad de despertarse, confusión al despertar, amnesia del episodio, deterioro del funcionamiento social y/u ocupacional relacionado con el sonambulismo, y falta de evidencia de consumo de sustancias o presencia de trastornos mentales⁽²³⁾.

Paraclínica. La video-PSG puede mostrar episodios de 30 segundos a 30 minutos de duración que ocurren durante las primeras horas del sueño⁽¹⁶⁾⁽¹⁸⁾.

La PSG también muestra sueño fragmentado y ondas lentas hipersincrónicas⁽²⁴⁾. También se ha observado un patrón de alternancia cíclico (CAP) más frecuente⁽²⁵⁾. El CAP es un fenómeno de alternancia de patrones del sueño que varían cada 20-30 segundos.

Etiopatogenia. No es clara, pero los sonámbulos tendrían anormalidades en el mecanismo de generación del sueño NREM⁽¹⁸⁾. Traumas, stress, tirotoxicosis y factores hereditarios también se han involucrado⁽¹⁶⁾⁽¹⁸⁾. A su vez, la privación del sueño, estrés, dormir en lugares no habituales y sustancias como litio o hipnóticos (Zolpidem) pueden gatillar los episodios⁽¹⁶⁾.

Tratamiento. El tratamiento se basa en erradicar los factores que desencadenen los episodios, y medidas para evitar lesiones durante estos. La higiene del sueño también es recomendada (estas estrategias se recomiendan para todas las parasomnias). También es recomendable reafirmar que el sonambulismo (al igual que otras parasomnias NREM) en general no se asocia a condiciones psiquiátricas graves. Si las medidas mencionadas no son suficientes, benzodiacepinas como el Clonazepam (CNZ) tienen buenos resultados⁽²⁶⁾.

Implicancias legales. Dado los comportamientos complejos que puede tener el sonámbulo, aunque es raro, es posible que realice algún acto violento y/o criminal⁽²⁷⁾. Frente a un crimen el sistema legal reconoce dos componentes; el *actus reus*, es decir el acto en sí mismo, y *mens rea*, que evoca a la intención del individuo de cometer el crimen. Esta intención no está presente en el sonámbulo; es decir, la actividad se lleva a cabo sin consciencia (automatismo motor)⁽²⁸⁾. Es interesante destacar que se han descrito pautas para constatar la veracidad del padecimiento, cuando la defensa declara que el crimen se debió a un acto de sonambulismo⁽²⁹⁾.

Confusión al despertar

La confusión al despertar (confusional arousals), es más común en niños pequeños⁽¹⁶⁾⁽³⁰⁾. La prevalencia de este trastorno en niños de 3 a 13 años es de 17%. En personas mayores de 15 años la prevalencia desciende a 3-4%. Con frecuencia hay antecedentes familiares de estos eventos. Estos episodios pueden ser desencadenados por privación del sueño, depresión y apnea obstructiva del sueño.

Los episodios suele ocurrir al despertar dentro de las 2 a 3 horas del inicio del sueño, en el momento de la transición de N3 a un estado de sueño más ligero. El niño normalmente se sienta en la cama, gimiendo, llorando y pronunciando ciertas palabras. Parece angustiado y permanece inconsolable. Generalmente no hay sudoración, enrojecimiento de la cara ni otra activación autonómica; tampoco se observa un comportamiento estereotípico motor. La duración de estos eventos puede ser de 10 a 30 minutos. A la mañana si-guiente, el paciente se despierta normalmente sin existir consecuencias neurológicas o conductuales du-

rante el día. La frecuencia de estos eventos varía de dos a tres por mes.

En la PSG se observa una actividad delta (0.5 a 3 Hz) o theta (4 a 8 Hz) rítmica generalizada de gran amplitud. En los niños, los despertares confusionales generalmente se resuelven alrededor de los 5 años. En general no es necesario tratamiento, pero se ha usado hipnóticos y antidepresivos tricíclicos como tratamiento.

Inercia del sueño. Este fenómeno es considerado normal, pero cuando esta es severa se ha considerado una variante de la confusión al despertar⁽³¹⁾. La inercia del sueño (IS), o borrachera del sueño, es el estado de transición entre el sueño y el despertar, marcado por el deterioro del rendimiento, la reducción de la vigilia y el deseo de volver a dormir⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾. La IS puede ser potencialmente peligrosa en situaciones específicas; por ejemplo, en el médico que despierta abruptamente en la noche y necesita tomar decisiones complejas.

La intensidad y duración de la IS varía, pero puede extenderse durante varias horas. Un factor crítico es la etapa del sueño antes del despertar; el despertar abrupto durante N3 produce más IS que en N1, N2, o sueño REM. Este deterioro cognitivo dado por la intensidad de la IS, también dependen del tiempo, la composición y la duración del sueño⁽³⁴⁾. La privación del sueño es otro factor importante en la gravedad de la IS, ya que esta aumenta en relación lineal con la pérdida de sueño⁽³³⁾.

Terror nocturno

El terror nocturno (*pavor nocturnus*) se caracteriza por un despertar parcial y dramático desde el sueño profundo (en general N3) en el primer tercio de la noche. Se acompaña de una marcada

activación autonómica que provoca taquicardia, midriasis y sudoración (esto lo diferencia de la confusión al despertar)⁽¹⁶⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. Expresión facial de terror, gritos, llantos, palabras incomprensibles y una marcada polipnea también ocurren durante estos episodios. La persona puede permanecer en la cama, caminar o correr, y comúnmente dura unos pocos minutos. En general, se vuelve a un sueño profundo y es frecuente una completa amnesia de lo sucedido a la mañana siguiente. Generalmente no se vuelve a sufrir otro episodio durante la misma noche y no suele aparecer más de una vez al mes⁽³⁸⁾.

Prevalencia. Afecta a menos del 5% de niños (principalmente entre 5 a 7 años), afectando raramente a personas adultas⁽¹⁶⁾.

Etiopatogenia. No es clara, pero es gatillado por estrés, miedo y privación del sueño⁽¹⁶⁾⁽³⁵⁾.

Diagnóstico. El diagnóstico es clínico, pero una filmación del episodio resulta de ayuda⁽¹⁶⁾⁽³⁵⁾⁽³⁷⁾.

Las pesadillas (ver más adelante) son el principal diagnóstico diferencial. También debe diferenciarse de una crisis epiléptica nocturna⁽³⁹⁾.

Tratamiento. En general presenta resolución espontánea. Higiene del sueño y medidas de seguridad para evitar lesiones son recomendados. Es importante destacar que despertar a la persona durante el episodio puede agravar la situación. Aunque generalmente no requiere tratamiento farmacológico, agonistas del receptor de benzodiacepinas han demostrado ser beneficiosos⁽¹⁶⁾⁽³⁵⁾

Trastorno alimentario relacionado con el sueño

El Trastorno alimentario relacionado con el sueño (TRAS, *Sleep-Related Eating Disorder*) consiste en episodios recurrentes de comer y beber

involuntariamente, durante despertares que ocurren en el sueño nocturno, asociados con niveles disminuidos de consciencia y con escaso recuerdo del episodio⁽²⁾. No solo se come en forma descontrolada, sino también con formas peculiares de combinación de alimentos y sustancias no comestibles o tóxicas. También se observan lesiones por mala manipulación de utensilios, quemaduras por consumo o derrame de alimentos/bebidas calientes, e intoxicaciones. El TRAS también puede llevar a un aumento de peso y problemas metabólicos, sueño no reparador y trastorno depresivos secundarios. El video-PSG muestra que los episodios de ingestión de alimentos se producen principalmente luego del despertar de la etapa N2 o N3.

Prevalencia. Se ha detectado una tasa de 4,6% en un grupo de estudiantes universitarios. Las mujeres comprenden 60-83% de los casos con una edad promedio de inicio de 22-39 años⁽²⁾. El TRAS tiene una mayor prevalencia en pacientes con antecedentes de trastornos alimentarios o sonambulismo. También se ha informado que puede ser gatillado por medicamentos tales como Zolpidem, anticolinérgicos y litio. Los pacientes deben ser evaluados para trastornos del sueño comórbidos, como el trastorno periódico del movimiento de las extremidades y la apnea obstructiva del sueño.

Tratamiento. Se ha observado que Topiramato (anticonvulsivo) y agentes dopaminérgicos son efectivos en algunos pacientes⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

Parasomnias REM

En la mayoría de los trastornos del sueño REM (Tabla 2), ocurre un estado disociado donde no están presentes todos los elementos que constituyen el sueño REM, o aparecen algunos de ellos durante la vigilia⁽¹⁵⁾.

Trastorno del comportamiento del sueño REM

El TCR se caracteriza por la pérdida de la atonía muscular (una de las características definitorias del sueño REM), que puede dar lugar a que se actúen los sueños. Estos "comportamientos oníricos" pueden ser violentos y causar lesiones⁽¹⁵⁾. El TCR puede ser idiopático (TCRI), asociarse a enfermedades neurodegenerativas o ser secundaria a ciertos medicamentos como los IMAO, antidepresivos tricíclicos, betabloqueantes, opioides y agentes hipotensores alfa agonistas de acción central. Particular interés ha tenido el TCRI como manifestación inicial de enfermedades neurodegenerativas, específicamente de las alfa-sinucleinopatias tales como enfermedad de Parkinson (EP), demencia de cuerpos de Lewy, y atrofia de múltiples sistemas⁽⁴²⁾. Esto ha llevado a estudiar al TCRI como predictor de riesgo de aparición de una enfermedad neurodegenerativa.

Prevalencia. No es clara en la población general, pero en estudios en los que la TCRI fue confirmada por PSG está entre 0-3% y 1-15% en personas mayores de 60 años, siendo más del 70% de las personas con diagnóstico de TCRI, hombres de 50-58 años⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾. La prevalencia de los síntomas de TCR en la EP es de 24%⁽⁴⁴⁾; la TCR suele preceder los síntomas motores⁽⁴⁵⁾.

Clínica. Los pacientes con TCR muestran emociones durante el sueño como agresividad, miedo y más raramente alegría⁽⁴³⁾. Los pacientes actúan sus sueños mediante movimientos y vocalizaciones, pudiendo los compañeros de cama reconocer la temática de la actividad onírica. Los comportamientos comienzan abruptamente, duran segundos a minutos, se dan con los ojos cerrados, y están confinados en su mayoría a la cama. La severidad del comportamiento varía de sutiles

a violentos. Si un paciente despierta durante un episodio de TCR pueden o no, recordar el sueño. También es característico que estos episodios, que al estar asociados al sueño REM, generalmente ocurran en la segunda mitad de la noche⁽⁴⁶⁾.

Las lesiones propias y al compañero de cama son frecuentes, y resultan de golpear la pared o mesa de luz, saltar de la cama, patear, morder y ocasionalmente intentar estrangulación. Las lesiones incluyen moretones, laceraciones, esguinces, dislocaciones, fracturas, y en casos extremos hematomas subdurales. Muchos pacientes informan tener que emplear medidas de protección y hasta en algunos casos, los comportamientos violentos han llegado a ser de compromiso médico-legal o forense⁽⁴³⁾. A pesar de presentar comportamientos vigorosos que duran varios años, se ha descrito que 44% de los pacientes desconocen sus acciones, 70% tenían buena calidad del sueño y la mayoría no sentían somnolencia diurna. Por lo tanto, la insistencia del compañero de cama es crucial para realizar la consulta médica⁽⁴⁷⁾.

Diagnóstico. Los criterios diagnósticos de acuerdo a la ICSD-3 es la siguiente⁽²⁾:

- 1. Reiterados episodios de vocalizaciones durante el sueño y/o conducta motora compleja.
- 2. Estas conductas deben ser documentadas por PSG, confirmando que estas ocurren durante el sueño REM; o, que la clínica sugiera una clara representación de los sueños, sugiriendo que el episodio ocurra en el sueño REM.
- 3. La PSG muestra sueño REM sin atonía.
- 4. Dichos síntomas no se explican por otras alteraciones del sueño, desordenes metales, medicación o sustancias de abuso.

Se destaca que se han desarrollado cuestionarios como método de "screening" para la detección de TCRI⁽⁴⁸⁾. Como diagnóstico diferencial, se encuentran las otras parasomnias, el síndrome de apnea obstructiva del sueño y la epilepsia nocturna del lóbulo frontal⁽⁴³⁾.

Etiopatogenia. Se considera que este puede está causada por lesiones sutiles del tronco encefálico (en general degenerativas) que generan supresión de la atonía muscular característica del sueño REM⁽⁶⁾⁽⁴⁶⁾.

Tratamiento. Además de las medidas de protección preventivas e higiene del sueño, es necesario retirar o reducir las drogas (mencionadas anteriormente) que pueden causar TCR. Desde el punto de vista farmacológico, el CNZ es eficaz para reducir los comportamientos y su intensidad. En pacientes en los que CNZ está contraindicado se utiliza la Melatonina como tratamiento de elección⁽¹⁵⁾⁽⁴⁹⁾.

TRC como manifestación temprana de sinucleinopatías. El TCRI es el factor de riesgo más alto para las alfa-sinucleinopatías⁽⁴³⁾⁽⁵⁰⁾. Este hallazgo tiene implicancias importantes, tales como informar y seguir al paciente con TCRI por el riesgo de desarrollar esta patología. Lamentablemente, todavía no se han identificado terapias eficaces que retrasen el proceso neurodegenerativo.

Parálisis del sueño aislada recurrente

Esta patología se caracteriza por la incapacidad para realizar movimientos voluntarios (hablar o mover extremidades, tronco y/o cabeza) al inicio del sueño (forma hipnagógica) o al despertar del sueño (forma hipnopómpica) en ausencia de un diagnóstico de narcolepsia⁽²⁾⁽³⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽⁵¹⁾. La respiración generalmente no se ve afectada, aunque

puede haber sensación de disnea, mientras que la consciencia y memoria se conservan. Los episodios pueden durar de segundos a minutos. Por lo general, se resuelve de manera espontánea, pero puede abortarse mediante estimulación sensorial o si el paciente hace esfuerzos intensos para moverse. Ansiedad y experiencias alucinatorias pueden acompañar el episodio.

Prevalencia. Al menos un episodio de parálisis del sueño se ha descrito en 15-40% de menores de 30 años, empezando los episodios entre los 14 a 17 años. Privación de sueño y estrés se han descrito como factores predisponentes a esta condición.

Etiopatogenia. La parálisis se asemeja a la atonía que fisiológicamente ocurre durante el sueño REM. Por lo tanto, sería un caso de estado disociado; actividad cognitiva de vigilia con actividad somatomotora de sueño REM.

Tratamiento. La higiene del sueño ayuda a prevenir la parálisis aislada del sueño y en la mayoría de los casos, el tratamiento farmacológico no es necesario. Sin embargo, los antidepresivos parecen ser eficaces para prevenir estos episodios.

Distorsión del sueño por pesadillas

La distorsión del sueño causada por pesadillas (nightmare disorder) se caracteriza por sueños recurrentes y altamente disfóricos, que generalmente ocurren durante el sueño REM y que resultan en un despertar. Las emociones presentes son de ansiedad, miedo o terror, relacionadas con un peligro físico inminente. La capacidad de detallar los contenidos de la pesadilla al despertar es común en este trastorno. Dado que ocurren durante el sueño REM, tienden a ocurrir al final de la noche. Este trastorno es muy común en los niños.

Dado que las pesadillas son consideradas como un fenómeno normal, se considera un trastorno cuando:

- 1. las pesadillas son repetidas, prolongadas, extremadamente disfóricas y bien recordadas.
- 2. la pesadilla causa angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

Las pesadillas frecuentes están asociadas con psicopatologías como el estrés post-traumático. A su vez ciertos fármacos tales como antidepresivos, antihipertensivos y agonistas de receptores de dopamina aumentan su frecuencia e intensidad.

Los tratamientos conductuales (como *imagery rehearsal therapy*) se han utilizado para tratar las pesadillas con cierto éxito⁽⁵²⁾. Estudios recientes también han mostrado que el prazosin (antagonista alfa-1 adrenérgico) podría ser efectivo para combatir las pesadillas en el estrés post-traumático⁽⁵³⁾.

Otras parasomnias

Síndrome de la explosión de la cabeza

Este síndrome (*Exploding Head Syndrome*) se caracteriza por la percepción imaginaria de un ruido repentino, fuerte, o una sensación de explosión violenta en la cabeza que ocurre cuando el paciente se duerme o se despierta durante la noche⁽²⁾⁽⁵⁴⁾. Por lo general, se asocia con sensación de miedo y muchos pacientes relatan creer que están sufriendo un accidente cerebrovascular. En una minoría de casos, fosfenos o mioclonias pueden acompañar el evento. La sensación anormal

dura unos segundos y puede reaparecer durante más intentos de dormir. La cantidad de ataques varía, de muchos en una sola noche a poco frecuentes. Los ataques recurrentes generan un alto nivel de angustia.

Se desconoce la prevalencia, tampoco es claro si hay una distribución familiar, pero es más común en mujeres y la población que lo sufre tiene una mediana de aproximadamente 60 años.

Las explosiones subjetivas se exacerban por fatiga, estrés y falta de sueño. Las recomendaciones de tratamiento enfatizan al paciente que estos eventos son benignos por naturaleza. Se han ensayado varios grupos de fármacos, entre los que ha destacado los bloqueantes de canales de calcio como Flunarizina y Nifedipina⁽⁵⁴⁾.

Alucinaciones relacionadas con el sueño

Estas son experiencias alucinatorias que ocurren al inicio (alucinaciones hipnagógicas), o al despertar (alucinaciones hipnopómpicas) del sueño⁽²⁾. Son predominantemente visuales, pero pueden incluir otras sensaciones. Estas alucinaciones pueden permanecer presentes por muchos minutos, pero generalmente desaparecen si aumenta la iluminación ambiental. Los pacientes están claramente despiertos, pero a menudo perciben las alucinaciones como reales y atemorizantes.

Las alucinaciones relacionadas con el sueño son comunes en la narcolepsia y también ocurren como fenómenos ocasionales en un alto porcentaje de la población general. Tendrían una prevalencia del 25% al 37%, son más comunes en las personas más jóvenes y ocurren con mayor frecuencia en las mujeres.

Se presume que estas se deben a intrusión de la actividad onírica del sueño REM en la vigilia, por

lo que sería otro ejemplo de estado disociado.

Si estos episodios son muy disruptivos una opción terapéutica son los antidepresivos que tienden a disminuir la cantidad de sueño REM.

Enuresis durante el sueño

La Organización Mundial de la Salud define a la enuresis como "la emisión involuntaria de orina, bien durante las horas diurnas como durante la noche, durante al menos tres meses en una edad mental en la que los escapes sean inaceptables para el paciente y no sean consecuencia de una falta de control vesical secundaria a un trastorno neurológico, a ataques epilépticos o a anomalías estructurales del tracto urinario"⁽⁵⁵⁾.

La enuresis durante el sueño es un trastorno que ocurre mayoritariamente durante la infancia y puede ocurrir durante el sueño NREM o REM⁽¹⁴⁾. En niños se define como la persistencia de micciones más allá de la edad en la que se alcanza el control vesical (5 años). La enuresis primaria incluye a individuos que nunca han permanecido previamente secos por la noche durante un periodo de, al menos, seis meses. La enuresis secundaria se refiere a aquellos que han tenido períodos de seguedad durante el sueño por lo menos durante 6 meses⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾. También están las enuresis que se asocian a patologías. La enuresis no monosintomática es aquella en la que existen otros síntomas de vías urinarias bajas como incontinencia diurna, urgencia miccional, poliaquiuria, mientras que la enuresis monosintomática no presenta ningún síntoma de vías urinarias bajas.

La Sociedad Internacional de Continencia de los Niños, agrega que los episodios de incontinencia deben de perdurar un mínimo de seis meses para el diagnóstico y este grupo especifica que la micción voluntaria del niño ha de tener un patrón normal. Considerándose normal y aceptable un episodio por la noche al mes en niños pequeños⁽⁵⁵⁾.

Aunque con discrepancias⁽⁵⁷⁾, se ha descrito que la enuresis baja la autoestima de los niños, proporcionando sensación de inseguridad y miedo, afectando sus actividades diarias generando repercusión personal y/o social y relacionándose con el fracaso escolar.

Prevalencia. Se considera que existe una prevalencia de enuresis del sueño es de 7,3% en niños. Es más frecuente en varones, con antecedentes familiares de enuresis nocturna, siendo más alta la probabilidad si los dos padres fueron enuréticos (77%). En la adolescencia y la edad adulta se observa en 1% a 2% de los jóvenes de 18 años y en un 0,5% de adultos⁽¹⁴⁾

Etiopatogenia. Es probablemente multifactorial. Se han visto involucrados factores genéticos, patologías urológicas (capacidad vesical disminuida, vejiga hiperactiva, disfunción miccional de vaciado), hormonales como alteración en la liberación de la vasopresina, estrés psicológico, patologías psiquiátricas, trastornos neurológico y enfermedades orgánicas como diabetes, alergia e infección urinaria⁽¹⁴⁾.

Existen estudios que sustentan que la enuresis puede ser la única manifestación de convulsiones y puede acompañar el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Diagnóstico. En general el diagnóstico es clínico, procurando descartar la existencia de patologías que la puedan causar. Otro punto importante es la presencia de factores favorecedores como antecedentes familiares, conflictos familiares, etc. La evaluación urológica no suele estar indicada de rutina.

Tratamiento. El tratamiento incluye intervenciones conductuales como estimular la micción regular durante el día y evitar la ingesta de líqui-

dos durante la noche. A su vez, se ha encontrado útil la utilización de alarmas de enuresis, que consiste en un detector de humedad que despiertan al paciente evitando la micción completa. El tratamiento farmacológico consiste en hormonas antidiuréticas como Vasopresina y Desmopresina. Los anticolinérgicos tales como Oxibutinina actúan como relajante muscular, disminuyendo la hiperactividad del músculo detrusor y aumentando la capacidad vesical. Los antidepresivos tricíclicos demostraron ser eficaces a corto plazo, posiblemente por su actividad anticolinérgica⁽¹⁴⁾ (58)(59)

Parasomnias secundarias

La ICSD-3 incluye las parasomnias secundarias por causa médica, o por medicación o sustancias (Tabla 2)⁽²⁾. Son numerosas las patologías y sustancias capaces de generar parasomnias, pero estas están fuera del objetivo de esta revisión.

Somniloquia

La ICSD-3 incluye el capítulo "Síntomas aislados y variantes normales", en el que destaca la somniloquia⁽²⁾. Esta se caracteriza por hablar dormido, con grados variables de coherencia, siendo el paciente raramente consciente de esto. Esto puede ocurrir durante el sueño NREM o REM. Se ha descrito que la prevalencia de la somniloquia es de aproximadamente 66%, sin diferencia de género. Las complicaciones surgen cuando el hablar es muy frecuente o fuerte, o con contenido objetable para el que escucha.

Esta condición puede ser aislada, pero la vocalización nocturna también se observa en pacientes con TCR y patologías neurodegenerativas. La somniloquia aislada generalmente no requiere intervención. Si genera complicaciones se aconseja una adecuada higiene del sueño y que se reduzcan los factores agravantes, como alcohol y sedantes⁽³⁾⁽³¹⁾.

Conclusiones

Las repercusiones de la parasomnias pueden ser menores, pero también pueden impedir un correcto descanso, puede generar lesiones y hasta pueden ser un pródromo de enfermedades neuro-degenerativas. Lamentablemente, dada la escasa formación en medicina del sueño en nuestro país, los trastornos del sueño en general y las parasomnias en particular, son poco conocidas por nuestro personal de salud. Esto es una falta a atender, ya que las consultas por trastornos del sueño son cada vez más frecuentes y muchas de estas afecciones son sub-diagnosticadas.

Referencias:

- 1. Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practices of sleep medicine. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 694-715.
- AmericanAcademyofSleepMedicine. International Classification of Sleep Disorders.
 3rd ed. Darien, IL: AASM; 2014.
- 3. Pandi-Perumal SR, Spence DW, Freedman S, Thropy MJ, Kramer M. Parasomnias. In: Stolerman IP, Price LH, editors. Encyclopedia of Psychopharmacology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 953-958
- 4. Carskadon MA, Dement W. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement W, editors. Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 16-26.
- 5. Torterolo P, Monti JM, Pandi-Perumal SR. Neuroanatomy and neuropharmacology of

sleep and wakefulness. In: Pandi-Perumal SR, editor. Synopsis of Sleep Medicine. Oakville, Canada: Apple Academic Press; 2016.

- Siegel JM. REM Sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practices of sleep medicine. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 92-111.
- 7. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. Science. 1966;152(3722):604-19.
- 8. Torterolo P, Vanini G. Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. Revista de Neurología. 2010;50(12):747-58.
- 9. McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. Science. 1975;189(4196):58-60.
- 10. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982;1(3):195-204.
- 11. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. Brain Res Brain Res Rev. 2005;49(3):429-54.
- 12. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Prog Neurobiol. 2008;85(3):335-53.
- 13. Huang ZL, Urade Y, Hayaishi O. The role of adenosine in the regulation of sleep. Curr Top Med Chem. 2011;11(8):1047-57.
- 14. Mahowald MW. Other parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practices of sleep medicine. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 1098-105.
- 15. Mahowald MW, Schneck C. REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 1083-97.
- 16. Mahowald MW, Schneck C. Non-REM arousal parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and prac-

- tices of sleep medicine. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 1075-82.
- 17. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.
- 18. Hughes JR. A review of sleepwalking (somnambulism): the enigma of neurophysiology and polysomnography with differential diagnosis of complex partial seizures. Epilepsy Behav. 2007;11(4):483-91.
- 19. Buskova J, Pisko J, Pastorek L, Sonka K. The course and character of sleepwalking in adulthood: a clinical and polysomnographic study. Behav Sleep Med. 2015;13(2):169-77.
- 20. Stallman HM, Kohler M. Prevalence of Sleepwalking: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(11):e0164769.
- 21. Barabas G, Matthews WS, Ferrari M. Somnambulism in children with Tourette syndrome. Dev Med Child Neurol. 1984;26(4):457-60.
- 22. Giroud M, d'Athis P, Guard O, Dumas R. (Migraine and somnambulism. A survey of 122 migraine patients). Rev Neurol (Paris). 1986;142(1):42-6.
- 23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5. 5th ed. Washington DC: APA; 2013.
- 24. Pilon M, Zadra A, Joncas S, Montplaisir J. Hypersynchronous delta waves and somnambulism: brain topography and effect of sleep deprivation. Sleep. 2006;29(1):77-84.
- 25. Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes MC, Huang YS, da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. Sleep Med. 2005;6(6):515-21.
- 26. Harris M, Grunstein RR. Treatments for somnambulism in adults: assessing the evidence. Sleep Med Rev. 2009;13(4):295-7.
- 27. Cartwright R. Sleepwalking violence: a sleep disorder, a legal dilemma, and a psychological challenge. Am J Psychiatry. 2004;161(7):1149-58.
- 28. Popat S, Winslade W. While you were sleepwalking: science and neurobiology of

- sleep disorders & the enigma of legal responsibility of violence during parasomnia. Neuroethics. 2015;8(2):203-14.
- 29. Pressman MR. Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. Sleep Med Rev. 2007;11(1):5-30; discussion 31-3.
- 30. Kotagal S. Parasomnias in childhood. Sleep Med Rev. 2009;13(2):157-68.
- 31. Avidan AY, Kaplish N. The parasomnias: epidemiology, clinical features, and diagnostic approach. Clin Chest Med. 2010;31(2):353-70.
- 32. Ikeda H, Hayashi M. The effect of self-awakening from nocturnal sleep on sleep inertia. Biol Psychol. 2010;83(1):15-9.
- 33. Tassi P, Muzet A. Sleep inertia. Sleep Med Rev. 2000;4(4):341-53.
- 34. Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. Sleep Med Rev. 2017;35:76-84.
- 35. Van Horn NL, Street M. Night Terrors. StatPearls. Treasure Island (FL)2018.
- 36. Vaughn BV, D'Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 647-57.
- 37. Ekambaram V, Maski K. Non-Rapid Eye Movement Arousal Parasomnias in Children. Pediatr Ann. 2017;46(9):e327-e31.
- 38. Kaufman DM. Trastornos del sueño. Neurología clínica para psiquiatras. 6th ed. Elsevier; 2008. p. 377-97.
- 39. Mason TB, Pack AI. Sleep terrors in child-hood. J Pediatr. 2005;147(3):388-92.
- 40. Howell MJ, Schenck CH. Treatment of nocturnal eating disorders. Curr Treat Options Neurol. 2009;11(5):333-9.
- 41. Howell MJ, Schenck CH, Crow SJ. A review of nighttime eating disorders. Sleep Med Rev. 2009;13(1):23-34.
- 42. Heller J, Brcina N, Dogan I, Holtbernd F, Romanzetti S, Schulz JB, et al. Brain imaging findings in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) A systematic review on potential biomarkers for neurodegeneration. Sleep Med Rev. 2017;34:23-33.

- 43. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. Lancet Neurol. 2016;15(4):405-19.
- 44. Zhang J, Xu CY, Liu J. Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson's disease. BMC Neurol. 2017;17(1):23.
- 45. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, Giannini G, Cecere A, Cortelli P, et al. The treatment of sleep disorders in parkinson's disease: from research to clinical practice. Front Neurol. 2017;8:42.
- 46. Schenck CH, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep parasomnias. Neurol Clin. 2005;23(4):1107-26.
- 47. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. Sleep. 2016;39(1):121-32.
- 48. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. Mov Disord. 2007;22(16):2386-93.
- 49. McGrane IR, Leung JG, St Louis EK, Boeve BF. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. Sleep Med. 2015;16(1):19-26.
- 50. Arnaldi D, Antelmi E, St Louis EK, Postuma RB, Arnulf I. Idiopathic REM sleep behavior disorder and neurodegenerative risk: To tell or not to tell to the patient? How to minimize the risk? Sleep Med Rev. 2017;36:82-95.
- 51. Sharpless BA, Grom JL. Isolated Sleep Paralysis: Fear, Prevention, and Disruption. Behav Sleep Med. 2014,14(2):1-6.
- 52. Krakow B, Hollifield M, Johnston L, Koss M, Schrader R, Warner TD, et al. Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;286(5):537-45.
- 53. Akinsanya A, Marwaha R, Tampi RR. Pra-

zosin in children and adolescents with post-traumatic stress disorder who have nightmares: asystematic review. J Clin Psychopharmacol. 2017;37(1):84-8.

- 54. Sharpless BA. Exploding head syndrome. Sleep Med Rev. 2014;18(6):489-93.
- 55. Azevedo Soster L, Alves R, Fagundes SN, Koch VHK, Bruni O. Sleep disturbances associated with sleep enuresis: A questionnaire study. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20(2):282-5.
- 56. Van Herzeele C, Walle JV, Dhondt K, Juul KV. Recent advances in managing and understanding enuresis. F1000Res. 2017;6:1881.

- 57. Neveus T, Lackgren G, Stenberg A, Tuvemo T, Hetta J. Sleep and night-time behaviour of enuretics and non-enuretics. Br J Urol. 1998;81(Suppl 3):67-71.
- 58. RodríguezFernández LM, GraciaManzano S. Diagnóstico y tratamiento de la enuresis nocturna. En: Asociación Española de Pediatría. Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP: Nefrología Pediátrica. AEP; 2008. p. 116-26.
- 59. Butler RJ, Robinson JC, Holland P, Doherty-Williams D. An exploration of outcome criteria in nocturnal enuresis treatment. Scand J Urol Nephrol. 2004;38(3):196-206.

Efectos del cannabis sobre la viabilidad celular y el ciclo sueño vigilia en un modelo animal

Effects of Cannabis on Cell Viability and the Sleep-Wake Cycle in an Animal Model

Juan Laluz¹, Analía Ríos¹, Santiago Salvo¹, Agustín Scasso¹, Antonella Techera¹, Gimena Vargas¹, Burix Mechoso^{2*}, Verónica Sosa², Alejandra Mondino³, Atilio Falconi³, Carlos García⁴ y Nélson Bracesco².

Resumen:

La investigación básica en nuestro país en relación a los efectos biológicos del cannabis es relativamente reciente. Si bien la ley 14.294 de 1974 ya habilitaba a realizar investigación con cannabis, no fue hasta la aprobación de la ley 19.172 en el año 2013 de Regulación y Control del cannabis que se logró un marco regulatorio amplio que realmente impulsa la concreción de programas de investigación en diferentes áreas del conocimiento. En el presente trabajo se propone la aproximación al trabajo que realiza el Núcleo Interdisciplinario de Estudios sobre Cannabis (NIEC). Se presentan ensayos realizados sobre la viabilidad celular tras la exposición a extractos de cannabis en el Laboratorio de Radiobiología y los resultados obtenidos por integrantes del laboratorio de Neurobiología del Sueño de la Facultad de Medicina en relación a los efectos sobre el ciclo sueño-vigilia de la administración aguda de cannabis vaporizado en un modelo animal. Los resultados obtenidos de los ensayos de viabilidad celular muestran una disminución de la sobrevida con concentraciones bajas de cannabinoides (1,0 μM), mientras cuando las líneas celulares fueron expuestas concentraciones más elevadas (10 μM y 100 μM), no se observó disminución de la fracción sobreviviente en ninguna de las líneas estudiadas. Este trabajo y los resultados obtenidos pretenden ser un insumo para la posterior profundización en la investigación sobre el potencial medicinal del cannabis en especial para futuros ensayos clínicos o terapéuticos del cannabis o los extractos de la planta.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor, Laboratorio de Radiobiología, Departamento de Biofísica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

³Docente supervisor, Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

⁴Docente supervisor, Catedra de Farmacognosia y productos Naturales , Dpto de Química Orgánica de la Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay.

^{*}Contacto: Burix Mechoso. Correo electrónico: burixmechoso@gmail.com

Palabras clave:

Cannabis, trabajo interdisciplinario, viabilidad celular, ciclo sueño-vigilia.

Abstract:

The basic research in our country in relation to the biological effects of cannabis is relatively recent. Although the law 14,294 of 1974 already enabled to carry out research with cannabis, it was not until the approval of the law 19,172 in the year 2013 of regulation and control of cannabis that a broad regulatory framework was achieved that really drives the realization of research programs in different areas of knowledge. In the present work, the approach to the work carried out by the Interdisciplinary Nucleus of Cannabis Studies (NIEC by its initials in Spanish) is proposed. The tests carried out on cell viability after exposure to cannabis extracts in the Radiobiology Laboratory are presented and also the results obtained by members of the Sleep Neurobiology Laboratory of the Faculty of Medicine in relation to the effects on the sleep-wake cycle of the acute administration of vaporized cannabis in an animal model. The results obtained from the cell viability tests show a decrease in survival with low concentrations of cannabinoids (1.0 μ M), while when the cell lines were exposed to higher concentrations (10 μ M and 100 μ M), no decrease in the surviving fraction was observed in none of the lines studied. This work and the results obtained are intended to be an input for further research on the medicinal potential of cannabis, especially for future clinical or therapeutic trials of cannabis or plant extracts.

Keywords:

Cannabis, Interdisciplinary Work, Cell Viability, Sleep-Wake Cycle.

Introducción

Historia

El cannabis es una de las primeras plantas que fue utilizada con fines medicinales, religiosos y recreacionales. Si bien evidencias arqueológicas encontradas en Tailandia indican que el uso de la fibra del cannabis podría incluso remontarse a diez mil años atrás (Pereda et al., 2003), los primeros registros de uso medicinal pertenecen a una farmacopea china (*Pen-Ts'ao*) escrita en el año 2727 a.C.⁽¹⁾. El empleo de esta planta dependía de la cosmovisión de la civilización estudiada; enteramente religioso en ceremonias de gue-

rreros synthios (civilización proveniente de Medio Oriente), rituales de fertilidad en los celtas, medicinales en los hindúes (como antiinflamatorio y para el alivio del dolor en enfermedades reumáticas). No obstante la larga tradición del uso de la planta por diferentes culturas antiguas y clásicas, diversos factores llevaron al abandono de su prescripción en la cultura occidental, no siendo hasta mediados del siglo XIX que la medicina comienza a interesarse nuevamente por las propiedades terapéuticas del cannabis⁽²⁾. Fue en

la década de 1940 que comenzaron a realizarse estudios sobre las propiedades farmacológicas de los fitocannabinoides (compuestos sintetizados únicamente por la planta del cannabis)⁽³⁾.

Generalidades de la Planta

La planta de cannabis pertenece a la familia cannabináceas, la cual está compuesta solamente por dos géneros; Cannabis y Humulus, y tres especies: Cannabis sativa, Humulus lupulus (lúpulo común) y H. Japónica (lúpulo japonés). En el presente trabajo se hará referencia a Cannabis sativa, la cual es una planta herbácea anual, originaria del centro-oeste asiático, cuya forma silvestre se encuentra actualmente extinguida. La misma es una planta dioica, es decir que las flores femeninas y masculinas se encuentran en plantas separadas, si bien las mismas son anatómicamente indistinguibles hasta la fecha de maduración y floración. La inflorescencia masculina se compone de muchas flores individuales y pequeñas, mientras que las femeninas son compactas y contienen solamente unas pocas flores agrupadas de dos en dos. Cada una de estas flores presenta un cáliz que encierra a su vez un ovario. Una vez polinizada, la planta femenina madura luego de las cuatro a las ocho semanas, produciendo cada ovario una única semilla(1). Independientemente de las características morfológicas y microscópicas que diferencian las diferentes subespecies, pueden establecerse distintos quimiotipos de cannabis según el contenido de cannabinoides que presentan. El principal fitocannabinoide es el delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), siendo este a su vez el componente psicoactivo más potente. Dicho componente varía enormemente dependiendo no solo de su origen genético⁽⁴⁾, del quimiotipo, sector, sexo y edad de la planta sino también

según las condiciones ambientales en la cual es cultivada, cosechada y almacenada, modificando de esta manera, también, su actividad farmacológica⁽¹⁾.

Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide cumple funciones reguladoras importantes en el cuerpo humano, se vio implicado en procesos como el desarrollo neurológico, las funciones inmunomediadas, el apetito, la función cardiovascular, entre otros⁽⁵⁾. Está constituido por los receptores endocannabinoides y los cannabinoides endógenos llamados endocannabinoides(3). Se distinguen principalmente dos tipos diferentes de receptores, los receptores tipo 1 (CB1) y los tipo 2 (CB2). Los CB1 se localizan en el sistema nervioso central y periférico, siendo los encargados de regular los efectos psicoactivos de los canabinoides y, de hecho, son receptores presinápticos cuya función principal es la modulación de la liberación de diversos neurotransmisores. El receptor CB2 se encuentra principalmente a nivel de células del sistema inmune presentes en órganos linfoides⁽¹⁾. Los endocannabinoides son moléculas lipídicas derivadas del ácido araquidónico producidas por las neuronas de nuestro organismo que se unen con alta afinidad a los CB1 y CB2. Los más conocidos son el 2-araquidonoil glicerol (2-AG) y araquidonoil etanolamida (anandamida).

Además de los endocannabinoides y los fitocannabinoides, se han desarrollado cannabinoides sintéticos. Así mismo, en la planta de cannabis, se encuentran los llamados exocannabinoides, moléculas de estructura y función completamente diferente a las anteriores. Actualmente se reconocen más de 100 cannabinoides diferentes⁽⁶⁾. Se dividen en compuestos psicoactivos, siendo el más conocido el THC, y no psicoactivos, como el canabidiol (CBD) y canabigerol (CBG). El CBD carece de actividad psicotrópica pero tiene un gran potencial terapéutico para el manejo de diferentes desórdenes como la inflamación, ansiedad, náuseas y vómitos. Parece ser un agente neuroprotector y antioxidante. El CBG es un fitocannabinoide poco investigado que al parecer tampoco tiene efectos psicotrópicos. El THC es el principal compuesto psicoactivo del cannabis, el cual se une con gran afinidad a los receptores CB1. La distribución de los receptores en el sistema nervioso central es consistente con los efectos conocidos de la droga sobre la memoria, los procesos cognitivos, la actividad motríz y la inducción de analgesia⁽⁷⁾.

Modelos de estudio

-In Vitro: Las líneas celulares representan una herramienta esencial para la biología celular y molecular, permitiendo realizar estudios controlados con resultados reproducibles. No debe perderse de vista, sin embargo, que las líneas celulares no alcanzan la complejidad y heterogeneidad de los tejidos, básicamente porque no interactúan con células de diferente tipo, con la matriz extracelular ni con señales parácrinas⁽⁸⁾.

-In Vivo: En este trabajo se evaluó el efecto de la administración de cannabis sobre el ciclo sueño vigilia utilizando ratas como modelo animal.

En los humanos, así como en la mayoría de los mamíferos y aves, se pueden distinguir principalmente tres estados conductuales diferentes; la vigilia (W), el sueño lento o no REM (NREM) y el sueño con movimientos oculares rápidos (REM). La polisomnografía (PSG) es la herramienta básica para diagnosticar estos estados. La misma

consiste en el registro simultáneo de varios parámetros fisiológicos como el electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y el movimiento de los ojos o electrooculograma (EOG).

La vigilia permite una óptima interacción con el ambiente para poder desarrollar comportamientos necesarios para sobrevivir. El registro del EEG de este estado está marcado por la presencia de alta frecuencia y pequeña amplitud de las ondas del EEG, lo que confirma la actividad cortical desincronizada. Durante el sueño hay una disminución importante de la interacción con el ambiente, una reducción del umbral de reacción ante estímulos externos y un descenso de la actividad somatomotora. Del estado de vigilia, los adultos sin sueño patológico entran en el sueño NREM. En estados profundos de esta fase, la actividad cognitiva es mínima o nula. El sueño REM ocurre periódicamente y (siempre precedido por el sueño NREM) es un estado profundo de sueño que se ve similar al estado de vigilia en el EEG, por lo que también es llamado sueño paradojal. Las ensoñaciones ocurren principalmente durante la fase REM del sueño, la cual está acompañada de atonía muscular en el canal del EMG y cambios fásicos en la actividad autonómica. En ratas, especie comúnmente utilizada en estudios preclínicos, la vigilia y el sueño están definidas por el PSG de la manera siguiente. La vigilia está marcada por la presencia de ondas rápidas de pequeño voltaje en el córtex frontal, y una actividad en el canal del EMG relativamente alta. El sueño NREM está marcado por la presencia de ondas frontales y occipitales continuas lentas y de alta amplitud. El sueño REM se da por la presencia de ondas frontales rápidas de bajo voltaje, un ritmo THETA regular en el córtex occipital y un EMG de muy baja amplitud o nulo, excepto por breves espasmos mioclónicos ocasionales. El sueño en

humanos durante la noche muestra 4 a 5 ciclos de sueño NREM-REM. La duración promedio de cada ciclo es entre 90-120 minutos, en contraste con el de rata, cuyo promedio de duración es entorno a los 10 minutos por ciclo⁽⁹⁾.

Contexto Nacional/Justificación del Trabajo

El 10 de diciembre del 2013 se aprobó en nuestro país la ley 19.172 referente a la regulación del cannabis y sus derivados. La misma tiene como objetivo regularizar su producción, distribución y venta, y se enmarca en una política orientada a minimizar riesgos y reducir daños, promoviendo la información, educación y prevención sobre el uso problemático de ese producto (art.1). Es el Estado quien asume el control (art. 2) a través de la creación del Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA)⁽¹⁰⁾, constituyendo el primer país en el mundo con acceso y uso total de manera regulada⁽¹¹⁾. Entre otras, la ley y sus decretos reglamentarios otorgan un marco legal favorable para la investigación científica del cannabis y para la elaboración de productos terapéuticos de uso medicinal. Es en este contexto que se crea el Núcleo Interdisciplinario de Estudios Sobre Cannabis de la Universidad de la República (NIEC), el cual se enfoca en el estudio de los aspectos fitoquímicos, farmacognósticos y de los efectos biológicos tanto in vivo como in vitro, el estudio del potencial radioprotector y antimutagénico de los cannabinoides y de los extractos de cannabis. Definir la investigación interdisciplinaria no es tarea fácil, sin embargo, una posible aproximación a la misma es que constituye "una modalidad de investigación para individuos y equipos que integra información, datos, técnicas, herramientas, perspectivas, conceptos o teorías provenientes de dos o más disciplinas o cuerpos de conocimiento especializado para lograr comprender principios o resolver problemas cuya solución esté fuera del alcance de una disciplina o área de investigación tomada de forma aislada." (12). Como se desprende de lo anteriormente mencionado, el NIEC está integrado por investigadores provenientes de diferentes disciplinas, y es a través del Laboratorio de Radiobiología de la Facultad de Medicina que, como estudiantes, tuvimos la posibilidad de aproximarnos a otros servicios tanto dentro de nuestra casa de estudios, así como de la Facultad de Química.

En este trabajo se plantea contribuir desde un enfoque interdisciplinario al desarrollo del conocimiento del potencial uso medicinal del cannabis mediante ensayos en cultivos celulares y modelos animales.

Materiales y Métodos

Extracto de cannabis:

El extracto se realizó en el Laboratorio de Farmacognosia y Productos Naturales de Facultad de Química extrayendo 0,853 g de flores de *Cannabis sativa* en 20 mL de etanol durante 3 horas con agitación magnética. El extracto se filtró por papel y se diluyó a 25,00 mL de etanol. El contenido de THC y CBD fue determinado mediante cromatografía gaseosa.

Líneas celulares:

Se utilizaron dos líneas celulares; V79 (fibroblasto pulmonar de hámster chino)⁽¹³⁾ y T24 (carcinoma de vejiga⁽¹⁴⁾ donadas por colegas locales quienes las adquirieron del banco de la American Type Culture Collection (ATCC). Ambas líneas

celulares son inmortales y pueden cultivarse en condiciones controladas. Todas fueron descongeladas en baño maría a 37°C⁽¹⁵⁾, luego de lo cual se procedió a la siembra en frascos estériles de 25 cm².

Medio de cultivo:

Se utilizó medio de cultivo RPMI 1640. Se preparó y se filtró mediante presión negativa a los efectos de asegurar la esterilidad del producto final.

Cultivo:

La siembra fue realizada en monocapa, en medio de cultivo RPMI 1640 con 10% de suero fetal bovino. El cultivo se realizó para las dos líneas celulares en estufa a 37°C con 5% de CO₂. Se mantuvieron las células en estufa por 24 horas, controlando que no existiera crecimiento microbiano. Para esto se agregó al medio penicilina (200 U/mL) y estreptomicina (50 μg/mL). Se controló el crecimiento celular mediante observación directa al microscopio óptico invertido.

Conteo:

Pasadas 48 horas de cultivo se contaron las células y se sembraron en placas de 96 pocillos

Preparación de la placa:

Una vez contadas las células se procedió a la siembra en las placas de 96 pocillos. Se sembró por triplicado cada línea celular conforme al diseño de placa detallado (Figura 1).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79
В	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24
C												\vdash
D	\top	П	\Box				Т		Т	T	${}^{-}$	\top
E	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79	V79
F	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24	T24
G												
Н					T					T		1

Figura 1. Diagrama de la disposición en la placa

A su vez, se observa que se realizó el mismo diagrama duplicado, uno por el tutor y otro por los estudiantes. Se realizó por triplicado para cada concentración y una por triplicado de control. Las concentraciones de extracto utilizadas fueron de 100 μM, 10 μM y 1 μM en CBD. Tras la exposición al extracto se mantuvieron en estufa a 37°C con 5% de CO₂ durante 24 horas. Todos los pasos hasta el momento fueron realizados bajo condiciones de estricta esterilidad en cámara de flujo laminar vertical. Luego se lavaron los pocillos con buffer fosfato salino (PBS). Se fijaron las células con ácido acético al 1% en metanol frío y se incubaron a -20°C.

Medida de sobrevida:

Luego de la fijación se adicionó la solución de sulforodamina B (SRB) y se procedió a la incubación. Tras una hora de incubación se procedió al lavado, en cantidad suficiente para remover el exceso de SRB y evitar la sobreestimación⁽¹⁶⁾.

La lectura se realizó en espectrofotómetro a 510 nm y la medida del background a 620 nm. Se obtuvieron valores de absorbancia mediante los cuales se realizó el cálculo del porcentaje de supervivencia. Este se basa en la relación entre la absorbancia de las células tratadas y las no tratadas o células de control.

Estudio del sueño:

Tras la aprobación por el Comité de Ética correspondiente (Exp. Nº 070153-000089-17), en el Laboratorio de Neurofisiología del sueño se utilizaron ratas con implantes crónicos cerebrales para realizar un electroencefalograma y electromiograma en forma continua. Las mediciones se realizaron durante periodos de 6 horas, con y sin exposición a material vegetal de cannabis vaporizado con 11,5% de THC y menos de 0,05% de CBD. Los resultados se analizaron en el laboratorio según 7 registros (Figura 2), en intervalos de 10 segundos catalogando tres fases: vigilia, sueño NREM y sueño REM, según las características de las ondas predominantes en cada intervalo de tiempo.

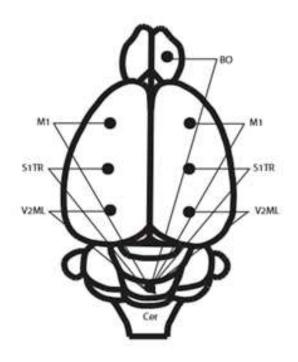


Figura 2. Colocación de electrodos a nivel cortical para los registros de EEG. BO: Bulbo olfatorio, M1: Corteza motora primaria, S1: Corteza somatosensitiva primaria, V2: Corteza visual secundaria. Cer: Cerebelo (electrodo indiferente)

Se realizó, además del análisis del sueño, la medida en los efectos sobre la potencia, que analiza las ondas que componen el registro electroence-falográfico completo. Los animales fueron tratados con 0 mg (sham), 40 mg y 80 mg de material vegetal mediante vaporización del mismo con vaporizadores comerciales.

Resultados

En cuanto a la búsqueda del trabajo interdisciplinario es de destacar que se consiguió un abordaje amplio del tema al poder conocer las formas de trabajo de tres laboratorios distintos que se encuentran investigando las propiedades del cannabis. Fue posible, a su vez, formar parte del intercambio en el trabajo entre éstos, enmarcados dentro del NIEC.

El primer paso del trabajo consistió en conocer el Laboratorio de Farmacognosia de la Facultad de Química donde se realizaron los extractos de cannabis.

Siguiendo el algoritmo de trabajo del NIEC, se procedió luego al cultivo de las líneas celulares para realizar los ensayos de sobrevida. Dentro de la base del Núcleo se encuentra este proceso de trabajo, partiendo del análisis de la muestra obtenida hasta los ensayos *in vitro* e *in vivo*. Se logró realizar la puesta a punto necesaria para los cultivos de las líneas celulares, lo cual permitió realizar los ensayos posteriores.

Se trabajó en aspectos metodológicos en el Laboratorio de Radiobiología. Fue posible aprender la técnica de cultivo de líneas celulares y realizar el tratamiento con los extractos obtenidos de Facultad de Química.

Los cultivos celulares realizados en monocapa de tipo estacionario mostraron un crecimiento uniforme, cumpliendo el ciclo en 24 horas. No se observó crecimiento microbiano a la microscopía óptica.

Al realizar el conteo del número de células en cámara Neubauer para cada cultivo se obtuvo un resultado de 7 células por campo de gran aumento para las células V79 y 5 para las células T24.

La siembra en placas de 96 pocillos fue de 10.000 células por pocillos, de las cuales se observó un crecimiento de acuerdo a lo esperado para los experimentos realizados.

En cuanto a la medición de la sobrevida se realiza a través del cálculo del promedio de las absorbancias (Tablas 1 y 2). El mismo se obtiene a través de la diferencia entre los resultados obtenidos para 510nm y 620nm.

Tabla 1. Promedios de absorbancia de medidas realizadas por tutor (p<0.05)

	100 μΜ	10 μΜ	1 μΜ	CONTROL
V79	0,67	0,69	0,25	1,0
T24	1,0	1,0	0,80	1,0

Tabla 2. Promedios de absorbancias de medidas realizadas por estudiantes (p<0.05)

	100 μΜ	10 μΜ	1 μΜ	CONTROL
V79	1,0	1,0	1,0	1,0
T24	1,0	1,0	0,1	1,0

Tras obtener los promedios se realizan los cálculos de la sobrevida según la exposición a las distintas concentraciones de extracto obteniéndose los resultados expuestos en el Gráfico 1. Se trabajó con los porcentajes de supervivencia de cada línea celular (Tablas 3 y 4).

Gráfico 1. Supervivencia en función del tratamiento. Curva dosis-respuesta del extracto de cannabis sobre la supervivencia celular. La (B) hace referencia a los valores obtenidos por el tu



Tabla 3. Porcentaje de sobrevida de la medida realizada por el tutor (p<0.05)

	100 μΜ	10 μΜ	1 μΜ	CONTROL
V79	67%	69%	25%	1,0
T24	100%	100%	80%	1,0

Tabla 4. Porcentajes de sobrevida de medidas realizadas por estudiantes (p<0.05)

	100 μΜ	10 μΜ	1 μΜ	CONTROL
V79	100%	100%	100%	1,0
T24	100%	100%	10%	1,0

A continuación se presentan los resultados obtenidos por el Laboratorio de Neurobiología del Sueño de la Facultad de Medicina en cuanto a las medias y error estándar del efecto de la vaporización de 40 y 80 mg de material vegetal de cannabis sobre los tiempos de sueño y vigilia durante las 6 horas de registro (Figura 3)⁽¹⁷⁾.

En la Figura 4 se observan los resultados obtenidos en los ensayos realizados relativos al análisis de la potencia, donde se observan con un código de color las cortezas que tuvieron un incremento significativo de la potencia bajo los efectos de cannabis⁽¹⁷⁾.

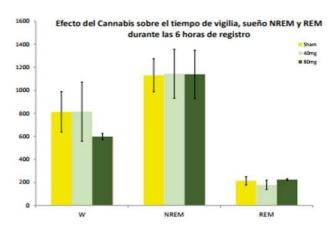


Figura 3.Tomado de: Mondino(17). Efecto del cannabis sobre el tiempo de vigilia, sueño NREM y REM durante las 6 horas de registro

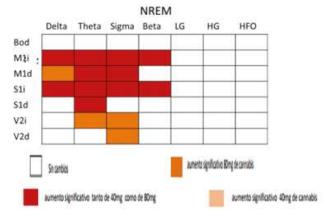


Figura 4. Tomado de: Mondino⁽¹⁷⁾. Efecto de la administración aguda de Cannabis mediante vaporización sobre el ciclo sueño-vigilia y la potencia de las bandas de frecuencia del EEG

Discusión

La determinación de las concentraciones a utilizar de extracto se basó en los ensayos previos realizados en el Departamento de Radiobiología. Se utilizaron dosis en escala logarítmica para obtener los resultados tanto de dosis bajas como de dosis altas. No se esperaba encontrar gran toxicidad con ninguna de las dosis utilizadas.

En cuanto a los resultados del análisis de viabilidad celular es posible dividirlos en dos comportamientos diferentes según las concentraciones de extracto utilizadas. Entre 10 y 100 μM no se observaron diferencias en la sobrevida de las células. Los resultados son compatibles para ambas líneas

celulares, en las que en estas concentraciones no hay una importante caída de la supervivencia.

El otro grupo de resultados obtenidos es el de las células a las que se les aplicó un extracto con una concentración de 1 µM. En los ensayos realizados por el tutor, se observó a esta concentración una clara caída en la sobrevida en las células V79 (al 25%) y una disminución menos marcada en las T24 (al 10%). Esto se observó también en los ensayos realizados por los estudiantes en su proceso de aprendizaje. Es importante destacar que como se puede observar de los resultados obtenidos, existen diferencias entre los que se logran por manos experimentadas y los realizados por los estudiantes. Es así que es posible concluir que para lograr resultados confiables es necesaria la repetición de las técnicas. En concordancia con estos resultados se encuentran otros que no han sido presentados, realizados por el laboratorio en concomitancia con este proyecto, en los cuales se describe un comportamiento similar de las células en un rango de concentraciones más estricto (0,1; 0.5; 1; 5 y 10 μ M).

De estas observaciones resulta interesante la propuesta de los diferentes mecanismos que podrían estar implicados en la disminución de la sobrevida frente a la exposición a extractos con menores concentraciones de cannabinoides. Se pueden plantear como probables diferentes hipótesis por las cuales se observan estas diferencias. Una podría ser el sitio de acción de las moléculas presentes en los extractos y las concentraciones a las que son activados los distintos receptores a los que se unen. Éstas tienen actividad en la superficie celular, en receptores citoplasmáticos y en el núcleo. Podría plantearse que a menores concentraciones solo se accede a los receptores de superficie y que al aumentar las mismas se pueden activar los intracelulares que podrían estar

exhibiendo actividades que antagonicen las que presentan los receptores de superficie.

En relación a la hipótesis planteada anteriormente se puede generar la duda acerca de si se logra efectivamente el ingreso del extracto a las células. Se probó como vehículo el etanol al 1% existiendo otras posibilidades para utilizar.

Otra hipótesis a plantear es que al utilizar un extracto de planta entera sólo se conoce la concentración de los cannabinoides que se explora en el laboratorio de farmacognosia, pero no la totalidad de componentes de la muestra. En ésta ciertos polifenoles pueden tener acciones que no se estarían teniendo en cuenta.

Se presenta entonces este último como un resultado que genera interrogantes, que lleva a la realización de experimentos posteriores. Sería pertinente repetir estos ensayos de manera de obtener resultados de mayor fiabilidad tras el entrenamiento obtenido durante esta pasantía.

Para determinar el impacto en el ciclo sueño-vigilia de las ratas se las expuso a distintas concentraciones de cannabinoides y se las comparó a los registros de ratas que recibieron la misma manipulación, pero no se les vaporizó la sustancia (sham).

No existieron diferencias significativas en las tres fases estudiadas tras la exposición a la vaporización de 40 y 80 mg de la sustancia. La duración de la vigilia, el sueño NREM y sueño REM no se vio afectada por la administración de las distintas concentraciones de sustancia.

En cuanto a la potencia de las distintas bandas de frecuencias del EEG, se observaron diferencias significativas en el sueño no REM de las ondas delta, theta, sigma y beta durante la primera hora de registro. Mientras que durante el sueño REM observamos un aumento significativo de la potencia de las bandas gamma y las oscilaciones

de alta frecuencia (> 30 Hz) durante la segunda hora de registro.

Estos resultados pueden permitir plantear la probabilidad de que la administración de Cannabis genera una profundización en el sueño NREM. Esta profundización se explica por el aumento de la potencia de las ondas más lentas del EEG. Por otro lado, durante el sueño REM en que la corteza tiene una actividad similar a la vigilia, la administración de Cannabis conlleva una mayor activación cortical.

Desde un punto de vista evolutivo debemos tener en cuenta que el ciclo de sueño y vigilia constituye un fenómeno complejo que involucra su aparición en los invertebrados. Nos habla de su rol en biología y la importancia de los modelos de estudio en animales no solo para establecer líneas de investigación preclínicas sino para comprender aspectos básicos de las neurociencias que permitan avanzar en el conocimiento de fenómenos vitales para el ser humano y trazar correlaciones vinculadas a los procesos de salud enfermedad.

Es de destacar el interés que lleva la utilización de esta sustancia en los diversos campos, particularmente a nivel medicinal, en países que han colaborado inicialmente con su prohibición como Estados Unidos donde aún hoy es considerada ilícita. Si bien existen controversias en cuanto al uso terapéutico cada vez nos acercamos a un estatus de mayor evidencia científica y en el mundo se genera la necesidad de crecientes consideraciones sobre la protocolización desde las buenas prácticas de cultivo hasta los controles de calidad que aseguren un uso eficaz de la especialidad vegetal o de un medicamento que complete las fases de investigación clínica tradicional.

Conclusiones y Perspectivas

Se ha presentado un trabajo en el que se puede reconocer el algoritmo de trabajo de un núcleo interdisciplinario abocado a un tema de relevancia actual como es la generación de conocimiento sobre el cannabis en el área de la salud. La participación de tres Departamentos de dos Facultades de la Universidad enriquece de gran manera los objetivos planteados. Las posibilidades de desarrollo en esta área han permitido el aprendizaje de diferentes técnicas de estudio, tanto *in vitro* como *in vivo*, pudiendo formar parte del núcleo de trabajo interdisciplinario.

Como perspectivas, queda planteado como trabajo a futuro un proyecto presentado y aprobado por parte del Programa de Apoyo a la Investigación Estudiantil (PAIE) de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), en el que se profundizará sobre los datos obtenidos durante la pasantía en el Departamento de Radiobiología. El proyecto buscará investigar los posibles mecanismos de radioprotección que brinden los extractos de cannabis a diferentes líneas celulares cuando estas son sometidas a radiación ultravioleta.

Los resultados obtenidos durante la pasantía por el laboratorio nos hacen plantearnos nuevas interrogantes sobre los ensayos de viabilidad celular, por lo que resulta interesante también ahondar sobre los mismos para conseguir más información acerca de lo observado.

Se plantea realizar ensayos que permitan probar otros extractos con diferentes composiciones, ya sea de concentraciones de cannabinoides o que no sean obtenidos de la planta entera para disminuir la cantidad de sustancias desconocidas en la muestra.

Sería de interés también repetir los procedimientos con un abanico de concentraciones más reducido para lograr observar las diferencias con mayor detalle.

Otro punto a trabajar es la vehiculización de las sustancias, ya que es otro de los factores que quedan por estudiar. De ser posible, el marcaje de alguno de los componentes de los extractos y el posterior estudio de las células nos permitiría aproximarnos a la idea del ingreso de los componentes de estudio a las células de forma de ver donde están ejerciendo su acción.

El proyecto ya ha sido aprobado por el PAIE y será puesto en marcha como continuación del trabajo realizado para el curso de Metodología Científica II.

En cuanto al desarrollo interdisciplinario queda abierto un amplio abanico de posibilidades de abordaje que pueden utilizar insumos para investigación básica y aplicada; los mismos podrán influir en la obtención de conocimiento integral sobre fenómenos complejos que contribuyan no solo en la salud humana sino en el bienestar colectivo.

Referencias

- García Carnelli C. Cannabis medicinal: Un enfoque farmacognóstico en un contexto interdisciplinario. Rev Asoc Química y Farm del Uruguay. 2017;76:12–22. Revista de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. 2017;76(27):12-22
- Covarrubias-Gómez A. Utilidad de la Cannabis sp. en medicina: Una perspectiva basada en la historia. Revista mexicana de anestesiología. 2011;34(2):138–40.
- 3. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. Br J Pharmacol. 2006;147(Supl 1):S163-71
- 4. Sawler J, Stout JM, Gardner KM, Hudson D, Vidmar J, Butler L, et al. The Genetic Structure of Marijuana and Hemp. PLoS One. 2015;10(8):e0133292.
- 5. Mechoulam R. The Endocannabinoid System: A Look Back and Ahead. Handb Exp Pharmacol. 2015;231:vii-ix.
- 6. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. Front plant sci. 2016;7:1–17.
- 7. Pertwee RG. Handbook of Cannabis. 1a ed. OXFORD; 2014. 115-136 p.
- 8. Lopes-Ramos CM, Paulson JN, Chen C, Kuijjer ML, Fagny M, Platig J, et al. Regulatory network changes between cell lines and their tissues of origin. BMC Genomics. 2017;18:723.
- Torterolo P, Monti JM, Pandi-Perumal SR. Neuroanatomy and neuropharmacology of sleep and wake fulness. En: Pandi-Perumal SR. Synopsis of Sleep Medicine. Apple Academic Press; 2016

- 10. Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. Sleep Med Rev. 2017 Jun;33:51-57.
- 11. Ley Marihuana y sus Derivados. Control y regulación del Estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. Ley N° 19.172 (Promulgada el 20/12/2013). Disponible: https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp8356105.htm
- 12. Gould J. The cannabis crop. Nature. 2015;525(7570):S2-3.
- 13. ATCC. Cricetulusgriseus, hamster, Chinese [Internet]. Available from: https://www.atcc.org/Products/All/CCL-93.aspx
- 14. ATCC. Homo sapiens, human [Internet]. Available from: https://www.atcc.org/products/all/HTB-4.aspx
- 15. Salgado RC, Yamazaki AK, Caballer AD, Prokopowitsch I. Evaluación de la citotoxicidad de la Clindamicina en cultivos de fibroblastos gingivales humanos. Rev Cubana Invest Biomédica. 2013;32(3):302–11.
- 16. Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Madrigal-Santillán EO, Morales-González JA, Torres-Gómez A, Cristóbal-Luna JM. Genotoxic Evaluation of Duloxetine II. The Effect on the Number of Sister Chromatid Exchanges, the Mitotic Index, and the Proliferation Kinetics in Mouse Bone Marrow. Biol Pharm Bull 2017;40(10):1796-1800.
- 17. Thomas BF, Pollard GT. Preparation and distribution of Cannabis and Cannabis-derived dosage formulations for investigational and therapeutic use in the United States. 2016;31(7):1–6.

Agradecimientos

A los integrantes del Laboratorio de Radiobiología del Dpto de Biofísica (Facultad de Medicina) donde realizamos el trabajo propuesto inicialmente.

A los integrantes del Laboratorio de Neurofisiología del Sueño del Dpto de Fisiología (Facultad de Medicina), quienes nos aproximaron a todo el trabajo que allí realizan en relación a la temática. A Santiago Fernández del Laboratorio de Farmacognosia y Productos Naturales (Facultad de Química), por proporcionarnos los extractos que permitieron llevar adelante los experimentos.

A los compañeros de la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina quienes nos asistieron en las lecturas de absorbancia necesarias para construir las curvas de sobrevida celular.

Factores de riesgo para bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasa de expectro extendido

Risk Factors for Bacteremias Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteria

Florencia Cristiano¹, Javier González¹, Domiana Da Rosa¹, Paulina Cubas¹, Camila Mascheroni¹, Iván Lima¹, Andrés Bálsamo²⁻³ y Rosario Palacio^{2*}

Resumen:

Las bacteriemias por enterobacterias se presentan como un desafío terapéutico y diagnóstico, por su frecuencia, morbimortalidad y adquisición de mecanismos de resistencia. El objetivo fue caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias. Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con revisión de historias clínicas. Se partió de datos microbiológicos de un hemocultivo positivo para enterobacterias, con fines asistenciales. Dentro de este grupo de enterobacterias existen cepas productoras de enzimas que hidrolizan a las oximino-penicilinas y reciben el nombre de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Se estudiaron 100 pacientes con hemocultivo positivo para enterobacterias en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" en el período 2015-2016.

Se encontró que las infecciones intrahospitalarias fueron las más frecuentes. Las infecciones comunitarias producidas por enterobacterias no productoras de BLEE fueron las más prevalentes, esta diferencia fue estadísticamente significativa. Se encontró que los factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE son: insuficiencia renal en hemodiálisis, hospitalizaciones previas, portadores de sonda vesical, e insuficiencia renal crónica. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* tanto a nivel comunitario como intrahospitalario. Según los resultados obtenidos, frente a la sospecha de enterobacterias productoras de

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II 2017, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.
²Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

³Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. *Contacto: Rosario Palacio. Correo electrónico: rpalacio213@gmail.com

BLEE es recomendable comenzar el tratamiento antibiótico con carbapenems. Es importante conocer los predictores de riesgo en pacientes que se sospeche una bacteriemia por enterobacterias. Este trabajo promueve profundizar el estudio del patrón clínico microbiológico de las bacteriemias en Uruguay.

Palabras clave:

Factores de riesgo, betalactamasas de espectro extendido, enterobacterias, caso-control.

Abstract:

Bacteraemia caused by enterobacterias are a diagnostic and therapeutic challenge because of their frequency, morbidity/mortality, and their acquisition of resistance mechanisms. The goal was to distinguish the clinical, microbiological and epidemiologic profile of these bacteraemias. An observational, analytic, retrospective, case - control study with clinic history revision was performed. The starting point was the isolation of an enterobacteria from a blood culture, performed for healthcare purposes, from patients with bacteraemia. Within this group of enterobacterias certain strains produce enzymes that hydrolyze oximino-penicillins and are called extended spectrum betalactamase (ESBL). One hundred patients with positive blood culture admitted in the Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" were included in the study.

The results showed that nosocomial bacteraemias were the most prevalent. Community acquired infections caused by non-ESBL *Enterobacteriaceae* were more frequent, this difference was statistically significant. The risk factors for developing bacteraemias caused by ESBL *Enterobacteriaceae* are: patients with kidney insufficiency undergoing hemodialysis, previous hospitalizations, bladder catheter carriers and chronic kidney disease. The most frequent microorganisms isolated both in community and nosocomial levels were *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. According to the results, it is recommended to start antibiotic treatment with carbapenems when an ESBL *Enterobacteriaceae* is suspected and it is imperative to know all the risk predictors. This study promotes further research on the clinical and microbiological patterns of these bacteraemias in Uruguay.

Keywords:

Risk Factors, Extended Spectrum Betalactamase, Enterobacteriaceae, Case-Control.

Introducción

Las bacteriemias son infecciones graves que traducen la presencia de bacterias en la sangre y se pone de manifiesto con el crecimiento de ellas en el hemocultivo. Las infecciones del torrente sanguíneo (ITOS), en las cuales se sospecha una bacteriemia pueden ser causadas por varios microorganismos y se dan en un paciente con diferentes factores de riesgo. La combinación de estos tres elementos da como resultado una diversidad de cuadros clínicos con su máxima expresión en la sepsis.

La capacidad de detección de infecciones usando ITOS varía de un 15%-37% dependiendo de la gravedad del paciente y del foco de origen. Los hemocultivos son fundamentales, no sólo para el diagnóstico, sino que permite conocer la etiología y susceptibilidad antibiótica, pudiendo apoyar o corregir el tratamiento empírico. Existen varios estudios en donde se relaciona el pronóstico del paciente con la terapéutica correcta después de las 24 horas de extraído el hemocultivo; si esto falla incrementan la mortalidad y costos hospitalarios⁽¹⁾. Cualquier demora en la iniciación de la terapéutica antibiótica adecuada es potencialmente grave para pacientes con enterobacterias productoras de BLEE⁽²⁾. Actualmente se utilizan terapias combinadas frente a un diagnóstico positivo de bacteriemia, con el fin de que el microorganismo resulte sensible a alguno de ellos.

En relación al número de episodios de bacteriemia por país, se estima que en EEUU existe una incidencia de bacteriemias entre 174 a 204 por 100.000 personas-año. Se estimó una tasa de mortalidad entre 23,5 y 27,5 por 100.000 personas-año. Existen pocos estudios de vigilancia de ITOS en América Latina. Se puede observar un aumento en los datos de vigilancia debido a diferentes protocolos diagnósticos, siendo los sistemas de información disponibles en los laboratorios de microbiología una fortaleza para la misma⁽³⁾.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en bacteriemias como patógenos verdaderos son: Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Staphylococcus coagulasa negativos, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus spp., Pseudomona aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus del grupo viridans y Enterobacter cloacae⁽⁴⁾.

Entre Mayo de 2015 y Mayo de 2016, en el Hospital de Clínicas, se realizaron 3271 hemocultivos donde resultaron 312 positivos, siendo aproximadamente un 10% de los pacientes con sospecha de ITOS. Un 39 % de los hemocultivos positivos corresponden a enterobacterias⁽⁵⁾.

La investigación de las bacteriemias y generación de datos es importante para el manejo de la sepsis; la mortalidad de la bacteriemia no ha decrecido en los últimos años, con un aumento en la mortalidad de la bacteriemia nosocomial. Es importante una antibioticoterapia temprana y métodos de identificación bacteriana rápidos para el manejo clínico de estas infecciones⁽⁶⁾.

La importancia clínica y microbiológica de las enterobacterias radica en la asociación de una diversidad de cuadros clínicos. Dentro de las enterobacterias, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* son las más frecuentes. En las últimas dos décadas han aumentado las descripciones alrededor del mundo entorno a los aislamientos de enterobacterias, tanto en las infecciones adquiridas en la comunidad como en las intrahospitalarias⁽⁷⁾.

El pilar fundamental para el tratamiento de enterobacterias son los betalactámicos, si bien estos tratamientos pueden ser eficaces, existen mecanismos de resistencia(8)(9). Muchos de estos microorganismos tienen plásmidos que confieren resistencia para otros antimicrobianos. En esos casos los carbapenems pueden ser uno de los pocos efectivos. Sin embargo, existen enzimas que los hidrolizan llamadas carbapenemasas; lo cual confiere un nuevo desafío terapéutico. A diferencia de otros países de la región, en Uruguay se ha logrado controlar los brotes por estos microrganismos. En las últimas dos décadas debido al uso intenso de las cefalosporinas, ha emergido la resistencia en enterobacterias principalmente Escherichia coli y Klebsiella spp. productoras de BLEE, estas cepas están diseminadas por todo el mundo pero su prevalencia y características fenotípicas varían por áreas(10).

Es importante conocer predictores de riesgo para ser usados en el paciente que se sospeche una bacteriemia por enterobacterias que puedan albergar estos microorganismos.

Dada la frecuencia de las enterobacterias, el aumento de cepas resistentes, y su morbimortalidad, el presente estudio se centrará en caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias, así como analizar los factores de riesgo para enterobacterias productoras de BLEE.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con revisión de historias clínicas. Se identificó un total de 25 casos y 75 controles, estableciéndose una relación 1:3.

Población de estudio: se estudiaron 100 pacientes del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" en el período de Mayo 2015 a Mayo 2016, con hemocultivo positivo en el que se aisló enterobacterias. Se tomó como caso a todo paciente mayor de 18 años con hemocultivo positivo con enterobacterias productoras de BLEE internados en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" en el período de Mayo 2015 a Mayo 2016.

Caso: todo paciente mayor de 18 años con bacteriemias con hemocultivo positivo en el que se aislaron enterobacterias productora de BLEE internados en el Hospital de Clínicas en el período antedicho.

Control: todo paciente mayor de 18 años con bacteriemias con hemocultivo positivo en el que se aislaron enterobacterias no productoras de BLEE internados en el Hospital de Clínicas en el período antedicho.

Modalidad de selección de los casos y contro-

les: se seleccionaron todos los hemocultivos por enterobacterias en el período de estudio, posteriormente se clasificaron en el grupo de caso o control según la presencia o no de BLEE.

Prueba diagnóstica: El área de microbiología del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas cuenta con un equipo automatizado: BacT/ALERT®3D para el monitoreo continuo de las muestras biológicas. El mismo detecta la producción de CO² producido por microorganismos por detección colorimétrica y alerta frente a un hemocultivo positivo. A partir de la botella positiva se realiza un directo con una tinción de Gram; en caso de encontrar un microorganismo se informa al servicio correspondiente.

La identificación y el estudio de susceptibilidad definitivo para BLEE se realizó por el equipo automatizado VITEK® 2 que en sus resultados determina si una cepa es BLEE positiva o negativa; e informa la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada antimicrobiano estudiado según criterios de la CLSI⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

Definiciones operativas:

BLEE: enzimas que hidrolizan a las oximi-nopenicilinas y reciben el nombre de betalactamasa de espectro extendido.

Bacteriemia: presencia de microorganismos en sangre, se pone de manifiesto con el desarrollo de ellas en el hemocultivo.

Bacteriemia comunitaria: aparece en un paciente que no tiene vínculo con el hospital ni otros centros de salud⁽¹³⁾.

Bacteriemia hospitalaria: se da en un paciente con más de 48 h de internación, antes de 3 meses de alta, o que presentó cirugía en el último año.

Criterios de exclusión:

- —Todo paciente menor de 18 años
- —Toda bacteriemia que sea por otro microorganismo que no sea una enterobacteria
- -Retrocultivos aislados
- -Bacteriemia del recién nacido

Variables seleccionadas

Las variables de la Tabla 1 fueron seleccionadas en base a la lectura exhaustiva sobre factores de riesgo para el desarrollo de BLEE en enterobacterias.

Tabla 1. Variables seleccionadas para la recolección de datos

Nombre de la variable	Tipo de variable
Edad	Cuantitativa
Sexo	Cualitativa
Infarto agudo de miocardio	Cualitativa
Insuficiencia renal moderada y severa	Cualitativa
Diabetes Mellitus	Cualitativa
Accidente cerebrovascular	Cualitativa
Inmunodepresión	Cualitativa
Neoplasias	Cualitativa
Antibioticoterapia en los últimos 3 meses	Cualitativa
Corticoterapia	Cualitativa
Hospitalización en los últimos 3 meses	Cualitativa
Pacientes de CTI	Cualitativa
Intubación orotraqueal	Cualitativa
Catéter venoso central	Cualitativa
Sonda nasogástrica	Cualitativa
Sonda vesical	Cualitativa
Leucocitosis	Cuantitativa

Se consideró terapia empírica la administrada antes que estuviera disponible el perfil de susceptibilidad.

Recursos Materiales: se utilizaron 100 planillas de datos obtenidas de las historias clínicas de los pacientes considerados para esta investigación. Se utilizó computadoras para búsquedas bibliográficas, ingreso, procesamiento y análisis de datos mediante el programa Epi-info. Recursos Humanos: seis estudiantes de la carrera Doc-tor en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y dos tutores: la Prof. Adj. Dra. Rosario Palacio y el Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo.

Consideraciones Éticas: Se contempló los principios bioéticos y las reglas éticas necesarias para la realización de investigaciones con seres humanos. El protocolo fue presentado previamente al Comité de Ética del Hospital de Clínicas, fue aprobado el 21 de junio de 2017.

Ninguno de los participantes recibió remuneración económica alguna.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses.

Resultados

Los datos utilizados para la realización de las tablas son analizados a partir de una base de datos del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica del Hospital de Clínicas.

Se observó un total de 100 hemocultivos positivos para enterobacterias, de ellos, el 57% (57/100) fue de origen intrahospitalario. En la serie analizada, el 25% (25/100) desarrolló al menos una enterobacteria productora de BLEE, con un predominio a nivel intrahospitalario del 72% (18/25). Del total de las bacteriemias comunitarias, un 16% (7/43) correspondió a enterobacterias productoras de BLEE. (Figura 1).

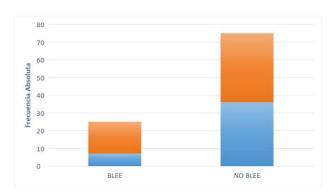


Figura 1. Distribución de enterobacterias, su perfil de resistencia y origen en el período Mayo 2015- Mayo 2016 Hospital de Clínicas

La diferencia observada en cuanto a la distribución según el origen de la bacteriemia (comunitaria e intrahospitalaria) es estadísticamente significativa (test de z p <0,05), existe un mayor porcentaje de bacteriemias de origen nosocomial, la distribución de los microorganismos se presentan en el Figura 2.

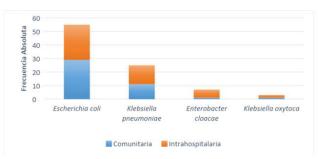


Figura 2. Distribución de las enterobacterias aisladas en bacteriemias a nivel comunitario e intrahospitalario

Se observa que en el ámbito intrahospitalario se aisló mayor cantidad de microorganismos causantes de bacteriemias que en la comunidad.

En las bacteriemias de origen comunitario e intrahospitalario los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, y *Klebsiella pneumoniae*. A nivel hospitalario *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*, se distribuyen con mayor frecuencia que en la comunidad. En el ámbito comunitario se encontró *Salmonella spp.* y no se encontraron casos de *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, y de *Serratia spp* (Figura 2).

A nivel intrahospitalario no se encontró el microorganismo Salmonella spp., mientras que se encontraron Citrobacter freundii (n=2), Citrobacter koseri (n=1), Morganella morganii (n=1), Proteus mirabilis (n=1), Proteus vulgaris (n=1), Serratia marcescens (n=2), Serratia spp. (n=1).

A nivel comunitario *Escherichia coli* resultó sensible 100% a amikacina, imipenem y meropenem; su sensibilidad fue del 90% para cefotaxime, ceftazidime, cefepime y piperacilina tazobactam, un 83% fue sensible a ciprofloxacina, 66% presentó sensibilidad a trimetoprim sulfametoxazol y 34% a gentamicina.

Klebsiella pneumoniae presentó una sensibilidad del 100% a amikacina, imipenem, meropenem, fue sensible a trimetoprim sulfametoxazol en un 91%, la sensibilidad bajó a 82% para cefotaxime, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam, para gentamicina su sensibilidad fue 55%.

Klebsiella oxytoca y Enterobacter cloacae fueron sensibles a todos los antibióticos utilizados, este último fue resistente al trimetoprim-sulfametoxazol (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la sensibilidad en porcentajes de las enterobacterias a nivel comunitario

Escherichia coli	Klebsiella p	neumoniae
Cefotaxime	90%	82%
Ceftazidime	96%	82%
Cefepime	93%	82%
Piperacilina tazobactam	97%	82%
Imipenem	100%	100%
Meropenem	100%	100%
Gentamicina	34%	55%
Amikacina	100%	100%
Ciprofloxacina	83%	82%
Trimetoprim sulfametoxazol	66%	91%

A nivel intrahospitalario, *Escherichia coli* fue sensible 100% a amikacina, imipenem y meropenem. Presentó una sensibilidad algo menor a cefepime, la cual fue del 96%. Por otro lado, presentó una sensibilidad mayor a 80% para cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam. Su sensibilidad para trimetoprim sulfametoxazol fue 73% y para gentamicina 58%.

Klebsiella pneumoniae no fue sensible 100% a ningún antibiótico. Presentó 93% de sensibilidad para amikacina, imipenem y meropenem. Su sensibilidad bajó a 50% para ciprofloxacina. Por otro lado, frente a gentamicina, piperacilina tazobactam y trimetoprim sulfametoxazol su sensibilidad fue de un 43%, frente a cefepime fue 36%, y para cefotaxime y ceftazidime presentó un 29%.

Enterobacter cloacae no fue sensible a cefotaxime, ceftazidime ni gentamicina y fue sensible con un 83% a amikacina, imipenem y meropenem. Por otro lado, su sensibilidad fue del 50% a ciprofloxacina y piperacilina tazobactam. Frente a cefepime y trimetoprim sulfametoxazol 17%. Klebsiella oxytoca fue sensible a todos los antibióticos utilizados en un 100%, menos a gentamicina a la cual presentó un 50% de sensibilidad (Tabla 3).

En el análisis para detección de factores de riesgo en el desarrollo de bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE se observó que hospitalización previa, portadores de sonda vesical e insuficiencia renal crónica aumentan la probabilidad de desarrollar enterobacterias productoras de BLEE en los hemocultivos positivos. En cuanto a las variables neoplasia, diabetes, corticoterapia, cirugía en el año previo, insuficiencia renal en diálisis peritoneal, infarto agudo de miocardio, intubación orotraqueal, enfermedad cerebro vascular, metástasis sólida y antecedentes de bacteriemia a Klebsiella pneumoniae o Escherichia coli, si bien los OR fueron mayores a 1, el IC no permite afirmar con un 95% de confianza que estamos frente a un factor de riesgo en esta serie (Tabla 4).

En los registros de las historias clínicas se observa falta de información en relación al tratamiento y paraclínica. El dato de tratamiento empírico se observó en 57 historias, de ellos, en 49 se registra cambio en el plan antibiótico luego de obtener el resultado del hemocultivo positivo. El 50% de los casos clínicos se acompañaron de una leucocitosis con un valor de 13 mil/mm³(Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de la sensibilidad en porcentajes de las enterobacterias a nivel intrahospitalario

	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter cloacae
Cefotaxime	88%	29%	0%
Ceftazidime	85%	29%	0%
Cefepime	96%	36%	17%
Piperacilina tazobactam	85%	43%	50%
Imipenem	100%	93%	83%
Meropenem	100%	93%	83%
Gentamicina	58%	43%	0%
Amikacina	100%	93%	83%
Ciprofloxacina	81%	50%	50%
Trimetoprim sulfametoxazol	73%	43%	17%

Tabla 4. Factores de riesgo de los pacientes con bacteriemias

VARIABLES	BLEE	NO BLEE	OR	IC 95%
Hospitalización previa	12	12	4,8	1,74-13,28
Sonda Vesical	12	18	2,9	1,11-7,60
Insuficiencia Renal Crónica	10	14	2,9	1,04-7,85
Vía venosa Central	5	6	2,8	0,73-10,75
Neoplasia	10	15	2,6	0,97-7,14
Diabetes	7	11	2,2	0,72-6,70
Corticoides	3	5	1,9	0,35-8,88
Cirugía 1 año previo	6	11	1,8	0,56-5,62
Insuficiencia Renal con Diálisis Peritoneal Crónica Ambulatoria	1	2	1,5	0,05-20,65
Infarto Agudo de Miocardio	3	7	1,3	0,26-5,50
Intubación Orotraqueal	4	10	1,2	0,31-4,30
Enfermedad Cerebro Vascular	2	5	1,2	0,15-6,61
Metástasis Sólida	2	5	1,2	0,15-6,61
Antecedente de bacteriemia por K. pneumoniae o E. coli	2	5	1,2	0,15-6,61

Discusión

En los últimos años se observó un aumento de enterobacterias productoras de BLEE como causa de bacteriemias tanto a nivel hospitalario como comunitario⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. Existen pocos trabajos nacionales publicados sobre bacteriemias. Este trabajo propone profundizar en el estudio del patrón clínico microbiológico de las bacteriemias en Uruguay.

En este estudio se encontró un claro predominio de bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE en el ámbito intrahospitalario con respecto a la comunidad, dato que era esperable debido a la vulnerabilidad del paciente hospitalizado y de la resistencia antibiótica generada en el ámbito nosocomial. Las bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE aisladas a nivel comunitario (16%), concuerda con otros autores como la revisión bibliográfica realizada por García Hernández A., y col.⁽¹⁾, donde describen un cambio epidemiológico en cuanto a la distri-

bución de enterobacterias BLEE aumentando su presencia en el medio comunitario⁽¹⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. La pregunta que debemos responder es por qué aparece este mecanismo de resistencia en pacientes que no tienen contacto con el sistema de salud y dónde se encuentran los reservorios. En este sentido el estudio de Mesa y col. reportan aislamiento en la comunidad con una prevalencia de un 6% en aguas residuales y alimentos⁽²⁰⁾, siendo estos probables fuentes de infección para el hombre susceptible.

En cuanto a la distribución de las enterobacterias tanto a nivel hospitalario como comunitario, se observó que los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, siendo esta última un problema de salud pública por su rápida adquisición de mecanismos de resistencia y propagación⁽⁷⁾⁽⁶⁾.

A diferencia de otros países, no encontramos en los casos estudiados ninguna *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC). Se aisló un caso de Klebsiella pneumoniae con resistencia intermedia a los carbapenems por mecanismos de impermeabilidad a dichos antibióticos, hecho que explica la sensibilidad encontrada menor al 100%. Según los resultados obtenidos, frente a la sospecha de enterobacterias productoras de BLEE es recomendable comenzar el tratamiento antibiótico con carbapenems. Si bien estos antimicrobianos deben usarse con precaución (para limitar la producción de cepas resistentes) en las bacteriemias que se sospecha una enterobacteria en un paciente con factores de riesgo para BLEE, su uso estaría justificado con la finalidad de mejorar el pronóstico, disminuir la morbimortalidad y los costos asistenciales(21)(22). Se aisló en un Enterobacter cloacae una New Delhi Metalobetalactamasa (NDM). La producción de carbapenemasas hace de estas infecciones un verdadero desafío terapéutico con una alta morbimortalidad⁽²³⁾. En estos casos es necesario recurrir a una terapia de rescate usando otros antimicrobianos como colistin, tigeciclina y fosfomicina asociado a un carbapenems⁽²⁴⁾.

La hospitalización previa, el cateterismo vesical y la insuficiencia renal crónica son factores predisponentes para bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE. Hecho que concuerda con el estudio de Trecarichi. E y col."Detecting risk and predicting mortality in patients with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections"⁽²⁵⁾.

El estudio "Risk Factors and Prognosis of Nosocomial Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β - Lactamase-Producing Escherichia coli" por Rodríguez-baño, J. y col.⁽²⁶⁾ presenta cifras similares a la reportada en nuestra serie en lo que refiere al cambio de tratamiento.

Dentro de las limitaciones de este estudio se

destacan las clásicas de todo estudio caso-control como la presencia de sesgos de selección de controles. La elección del grupo control es la clave de este tipo de estudio y lo importante es que este grupo sea representativo de la población de donde provienen los casos y la única diferencia es no presentar la condición de enfermedad. En este estudio el sesgo de selección podría estar presente en la selección del grupo control ya que no se extrajo una muestra aleatoria de la población mediante técnicas probabilísticas. Si bien se registró el cambio de tratamiento no fue posible evaluar si el mismo fue adecuado (Tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento empírico/Cambio de tratamiento

Cambio de tratamiento	Frecuencia absoluta
NO	8
SI	49
TOTAL	57

Como perspectivas a futuro, el equipo de investigación propone:

- a) realizar un estudio de cohorte que permita demostrar la relación causa-efecto en tiempo real, debido al mejor seguimiento realizado a los pacientes con los factores de riesgo descriptos que ingresan al hospital y medir el resultado final, en este caso: bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE;
- b) instaurar protocolos a nivel hospitalario para prevenir la diseminación de la resistencia a los antimicrobianos. A los efectos de mejorar la calidad asistencial del paciente, se propone tener un score rápido que incluya los factores de riesgo para implementar un tratamiento empírico adecuado; y
- c) realizar un seguimiento que pueda evaluar los cambios entre el tratamiento empírico y el adecuado luego del resultado microbiológico. Es necesario el registro del uso de los antimicrobianos

en los hospitales para el diseño e integración del Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA).

Conclusión

Las bacteriemias por enterobacterias asociadas a multirresistencia presentan alta morbi-mortalidad, registrándose un aumento en la prevalencia de las mismas a nivel mundial. Dentro de las que poseen multirresistencia, se encuentran las BLEE, que fueron el centro de esta investigación. El diagnóstico precoz basándose en factores de riesgo para BLEE es clave al momento de seleccionar un tratamiento empírico dirigido a cada paciente. Es importante tener en cuenta los resultados de nuestro estudio como apoyo para revisar el tratamiento empírico de bacteriemias e infecciones graves, siendo necesarios nuevos estudios que involucren mayor período u otros centros para aumentar la muestra.

Agradecimientos

Se agradece a la dirección de los departamentos: Laboratorio Clínico, Registros Médicos y a la Unidad Académica de Bioética de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Referencias

- García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter. 2011;24(2):57-66.
- 2. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: Importance of combination therapy. Clin Infect Dis. 2012;55(7):943–50.
- 3. Schønheyder HC, Paul M. Placing the burden of bacteraemia in perspective. Clin Microbiol Infect. 2013;19(6):489–91.
- 4. Algorta G, Macedo M, Vola M, Pardo L. Bacteriemias y sepsis. En:Universidad de la República, Facultad de Medicina. Temas de Bacteriología y Virología Médica. FEF-MUR: Montevideo; 2004. p. 195–206.
- 5. Dato No Publicado. Departamento laboratorio de Microbiología.
- 6. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β-lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. Brazilian J Infect Dis. 2014;18(4):421–33.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum β-lactamases in ambulatory care: A clinical perspective. Clin Microbiol Infect. 2008;14(Supl. 1):104-10.
- 8. Gavriliu LC, Benea OE, Benea S. Antimicrobial resistance temporal trend of Klebsiella pneumoniae isolated from blood. J Med Life. 2016;9(4):419–23.

- 9. Padilla Chumacero M. Detección de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) en escherichia coli y klebsiella pneumoniae mediante método de jarlier. Arch Boliv Med. 2011;16(84):7-12.
- 10. Garcia-Fulgueiras V, Araujo L, Bado I, Cordeiro NF, Mota MI, Laguna G, et al. Allodemic distribution of plasmids co-harbouring blaCTX-M-15/aac(6')-Ib-cr/qnrB in Klebsiella pneumoniae is the main source of extended-spectrum β-lactamases in Uruguay's paediatric hospital. J Glob Antimicrob Resist. 2017;9:68-73.
- 11. Patel JB, Cockerill F, Bradford PA, Eliopoulos GM. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twenty-fith informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institue. 2015.
- Clinical and Laboratory Standards Institue. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institue; 2016.
- 13. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137(10):791-7.
- 14. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Predictors of mortality from community-onset bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(7):671-4.
- 15. Kang C-I, Cheong HS, Chung DR, Peck KR, Song J-H, Oh M-D, et al. Clinical features and outcome of community-onset bloods-

- tream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(1):85-8.
- 16. Rodriguez-Baño J, Alcala JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. Arch Intern Med. 2008;168(17):1897-902.
- 17. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by Escherichia coli and influence of extended-spectrum-β-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4085-91.
- 18. Angel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A. [Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Nov;27(9):503-10.
- 19. Alpuche A, Daza CA. Infecciones nosocomiales por bacterias resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;22(4):192-9.
- 20. Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortés P, González JJ, Lavilla S, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different environments (humans, food, animal farms and sewage). J Antimicrob Chemother. 2006;58(1):211-5.
- 21. Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA. New Delhi metallo-β-lac-

- tamase in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, Canada. Emerg Infect Dis. 2011;17(1):103-6.
- 22. Paciel D, Rieppi G, Buroni M, Medina J. Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC. Montevideo: Cátedra de Enfermedades Infecciosas, UdelaR-Fmed; 2011. p.1-23.
- 23. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis. 2004;39(1):31-7.
- 24. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Jesús Rodríguez-Ba no. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(5):337-1.
- 25. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. Future Microbiol. 2012;7(10):1173-89.
- 26. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al.Risk Factors and Prognosis of Nosocomial Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β Lactamase-Producing Escherichia coli. J Clin-Microbiol. 2010;48(5): 1726–1731.

Prevalencia de obesidad en pacientes internados en el Hospital de Clínicas en agosto del 2017

Prevalence of Obesity in Hospitalized Patients at the Hospital de Clínicas in August of 2017

Cinthya Borges¹, Tania Camacho¹, Ana Clara Casella¹, Marilyn Castiglioni¹, Javier Sancho¹, Jennifer Silva² y Mercedes Piñeyro^{2*}

Resumen:

La obesidad es un problema de salud pública, que viene en aumento a nivel mundial. Está relacionada con numerosas enfermedades como son la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y apnea obstructiva del sueño. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes internados en el Hospital de Clínicas y su asociación con comorbilidades asociados a las mismas. Realizamos un estudio observacional, transversal en 117 pacientes adultos internados. Se realizó un breve cuestionario de comorbilidades. Las variables medidas fueron peso, talla y perímetro abdominal. Se calculó el índice de masa corporal y se definió sobrepeso (25-29,9 kg/m2) y obesidad (≥30-kg/m2). Se encontró una prevalencia de obesidad de 30,8% y de sobrepeso de 33,5%, sin diferencias significativas entre los sexos. Asimismo, encontramos un alto porcentaje de pacientes con sedentarismo. Se halló una relación positiva entre índice de masa corporal alto y presencia de comorbilidades: hipertensión arterial (p<0,0001); diabetes mellitus tipo 2 (p=0,014); dislipemia (p=0,047) y apnea del sueño (p=0,007). A su vez se observó una relación significativa entre índice de masa corporal y cintura de riesgo definida como un perímetro abdominal ≥ a 88 cm en mujeres y \geq a 102 cm en hombres (p<0,0001). Existe una prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad en la población internada en el Hospital de Clínicas. Estos pacientes tienen un alto porcentaje de comorbilidades que se asocian con un aumento del índice de masa corporal. Es necesario un abordaje multidisciplinario de este complejo problema de salud, y la internación es una buena oportunidad para captar, evaluar y referir a programas enfocados a su tratamiento.

Palabras clave:

Prevalencia, sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II 2017, Facultad de Medicina, Universidad de la República. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor. Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

^{*}Contacto: Mercedes Piñeyro. Correo electrónico: mercepin@gmail.com

Abstract:

Obesity is a rising worldwide public health problem. It is associated with various diseases such as hypertension, type 2 diabetes and sleep apnea as well as increased mortality. There is scant information about prevalence of obesity in hospitalized patients. The objective of the study was to determine the prevalence of overweight and obesity among hospitalized patients at the Hospital de Clinicas, as well as its association with comorbidities. We performed a cross-sectional study of 117 hospitalized adult patients. A short questionnaire about comorbidities was conducted. Anthropometric measurements (weight, height and waist circumference) were collected. Body mass index was calculated and we categorized overweight (25-29,9 kg/m²) and obesity (≥30 kg/m²), accordingly. The prevalence of overweight and obesity was 33,5% and 30,8% respectively, with no significant differences between sexes. A positive relation between high body mass index and comorbidities was found: hypertension (p<0,0001); type 2 diabetes (p=0,014); dyslipidemia (p=0,047) and sleep apnea (p=0,007). A positive relation between high body mass index and risk waist was also found defi ned as waist circumference in women ≥ 88 cm and in men ≥ 102 cm (p<0,0001). A high prevalence of overwei ght and obesity among hospitalized patients in the Hospital de Clínicas was found. These patients presented a high prevalence of diseases associated with high body mass index. A multidisciplinary approach to this complex health problem is needed. Hospitalization represents an opportunity to diagnose, evaluate and refer these patients to weight loss intervention programs.

Keywords:

Prevalence, Overweight, Obesity, Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia.

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles son la principal causa de muerte en todo el mundo. La obesidad es una de ellas y existe una prevalencia creciente no solo en las sociedades desarrolladas sino también en las que están en vías de desarrollo.

La OMS defi ne sobrepeso como un índice de masa corporal (relación entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (IMC)) entre 25 y 29,9 kg/m² y la obesidad como un IMC mayor o igual a 30 kg/m²(1). A su vez éstase clasifica en tres grados, clase I: IMC entre 30,0 y 34,9 kg/m²; clase II: IMC entre 35,0 y 39,9 kg/m²; y clase III: IMC mayor o igual a 40 kg/m²(2). Asimismo, se recomienda la medición de perímetro

abdominal, que es una medida de la obesidad abdominal y que provee información de riesgo que no está incluida en el IMC.

La obesidad es una epidemia mundial que ha ido en aumento en el último siglo. Entre el 1980 y el 2013 el porcentaje de personas adultas con IMC mayor a 25 kg/m² pasó de 28,8% a 36,9% en hombres y de 29,8% a 38,0% en mujeres. Un 18% tienen un IMC igual o mayor a 30 kg/m^(2,3). Cada año mueren como mínimo 2,8 millones de personas a causa del sobrepeso, lo que constituye un problema de salud pública a nivel mundial, no solo por su prevalencia sino porque se asocia a enfermedades crónicas no transmisibles⁽²⁾.

En el año 2009 en la "Segunda encuesta nacional de sobrepeso y obesidad en adultos (ENSO2)"⁽⁴⁾, la prevalencia de sobrepeso en Uruguay era 34% y de obesidad 20%. Asimismo, el estudio "Double burden of undernutrition and obesity in Uruguay" del año 2013, arrojó datos de prevalencia en nuestro país de sobrepeso de 35,3% y de obesidad de 21,8%⁽⁵⁾. Estos datos muestran que las cifras de obesidad y sobrepeso vienen en aumento.

La 2ª encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles (ENFRECNT) del Programa de Prevención de Enfermedades no Transmisibles, valoró población entre 15 y 64 años. Reportaron una prevalencia de sobrepeso de 38,6% y 33,1% y de obesidad de 22,1% y 25,1% en hombres y mujeres respectivamente.

La obesidad tiene importantes consecuencias sobre la salud. Se asocia con una disminución de la expectativa de vida, con un aumento de la mortalidad por todas las causas en general y por enfermedades cardiovasculares específicamente⁽⁶⁾. Se ha sugerido que el aumento de la expectativa de vida de las últimos siglos puede llegar a su fin por un aumento de la prevalencia de obesidad⁽⁷⁾.

Asimismo, se asocia con importante morbilidad como hipertensión arterial (HTA), accidente cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, artrosis, litiasis vesicular, esteatosis hepática no alcohólica, reflujo gastroesofágico y apnea obstructiva del sueño, entre otras. Además, se asocia con un aumento de riesgo de diversos cánceres como el de colon, mama, endometrio, tiroides, riñón y gástrico, entre otros.

El estudio NHANES III demostró que el riesgo de presentar HTA aumenta tres veces en pacientes con obesidad centro abdominal. Existe una elevada prevalencia de daño de órgano blanco en personas obesas con HTA. Asimismo, el estudio Framingham concluyó que el 70% de los casos de HTA en hombres y 61% en mujeres son atribuibles al exceso de adiposidad, con aumento promedio de presión sistólica de 4,5 mmHg por cada 5 kg de aumento de peso⁽⁸⁾. La pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad disminuye la presión arterial. Un metaanálisis de 18 estudios mostró que la pérdida de 3 a 9% del peso corporal redujo la presión arterial sistólica y diastólica en 3 mmHg⁽⁹⁾.

La diabetes tipo 2 se encuentra fuertemente asociada a la obesidad y al sobrepeso en todos los grupos étnicos⁽¹⁰⁾. Más del 80% de los casos de diabetes tipo 2 pueden ser atribuidos a la obesidad. Asimismo, la pérdida de peso se asocia con una disminución del riesgo de la misma⁽¹¹⁾.

La obesidad induce insulino resistencia por medio de la secreción de una multitud de moléculas del tejido adiposo como son los ácidos grasos no esterificados, el glicerol, hormonas, citoquinas y sustancias proinflamatorias.

Otro factor que contribuye la insulino resistencia es la disposición de la grasa corporal; la distribución más central se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla que la grasa periférica. Además, el exceso de tejido adiposo central tiene implicancias en la patogénesis de otras entidades como son la cardiotoxicidad, la esteatosis hepática no alcohólica y la disfunción de las células beta pancreáticas⁽¹²⁾.

Una de las consecuencias importantes de la resistencia a la insulina constituye el aumento de los ácidos grasos libres que se conoce como lipotoxicidad. La misma tiene efectos deletéreos en la función de otros órganos, como las células beta del páncreas⁽¹³⁾.

La relación entre obesidad y dislipemia está ampliamente comprobada. Es habitual encontrar algún fenotipo incluso con un IMC entre 25,2 y

26,6 kg/m². Es decir, que no son necesarios grados mayores de obesidad para alterar el perfil lipídico⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾.Datos del estudio NHANES han demostrado que los niveles de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son mayores en los obesos que en los no obesos⁽¹⁵⁾. La obesidad se asocia con varios cambios deletéreos en el metabolismo de los lípidos como ser altas concentraciones de colesterol total, LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y una reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Uno de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es la obesidad. El SAHOS se relaciona con el desarrollo del síndrome metabólico independientemente de la presencia de obesidad.

Durante las últimas décadas, el sedentarismo ha emergido como un muy importante factor de riesgo vinculado al desarrollo de obesidad, DM 2, HTA, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Los sujetos altamente sedentarios, definidos como aquellos que pasan más de 9,5 horas por día sentados presentaron mayor peso corporal, perímetro de cintura, prevalencia de inactividad física y una menor capacidad cardiorespiratoria que el grupo menos sedentario (menos de 8 horas diarias sentados). Las personas altamente sedentarias presentan mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad central. En varios estudios se ha observado que a mayor nivel académico alcanzado, más sedentarias son las personas⁽¹⁶⁾.

El 95% de los casos de obesidad presentan un claro componente ambiental vinculado al sedentarismo y hábitos dietéticos que favorecen el balance positivo de energía y el depósito de tejido graso. La disminución del gasto calórico vital se

debe a los avances de la sociedad moderna⁽¹⁷⁾. En los últimos 50 años, la actividad física laboral se ha reducido a 120 kcal/día. El desarrollo de los transportes públicos y el aumento del empleo de automóviles generó una disminución del gasto calórico promedio con un consiguiente aumento del IMC de la población. También se han producido un cambio importante en las actividades en el tiempo libre, aumentando el tiempo de sedentarismo y reduciendo la cantidad de actividad física⁽¹⁸⁾.

Parece evidente que el aumento de la incidencia de obesidad en la población de un país eleva los costos de su sistema de salud.

Un número importante de pacientes obesos son hospitalizados, en gran parte por enfermedades asociadas con la obesidad o que empeoran gracias a ella, como ser diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, y canceres, entre otros. Asimismo, estudios han mostrado que los pacientes obesos tienen estadías hospitalarias más largas, hasta el doble que en pacientes con normopeso⁽¹⁹⁾.

En Uruguay existen diversos estudios epidemiológicos que han mostrado una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel nacional pero no se ha encontrado información específica sobre obesidad en centros hospitalarios. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de obesidad y sobrepeso en pacientes internados en un hospital de referencia como es el Hospital de Clínicas y su asociación con comorbilidades asociados a la obesidad (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, sedentarismo y apnea obstructiva del sueño).

Metodología

Diseño del estudio

Observacional, transversal, de prevalencia.

Población de estudio

Se incluyó pacientes internados en los distintos servicios del Hospital de Clínicas mayores de 18 años. Los individuos excluidos fueron: pacientes inmovilizados por distintos motivos, como son Cuidados y Tratamientos Intensivos (CTI),-Cuidados Intermedios (CI), Centro Nacional de Quemados (CENAQUE), Unidad de Accidente Cerebrovascular, también se excluyeron los pacientes en aislamiento respiratorio o de contacto, y los internados en la Clínica de Ginecotocología y Obstetricia.

Muestreo

Se tomó una muestra representativa de los pacientes internados en el Hospital de Clínicas, a partir de datos brindados por el servicio de Estadística. La misma fue calculada a través del método de la muestra, que arrojó la necesidad de tomar un n de 116 participantes para alcanzar una precisión del 5%, con un nivel de confianza de 95%.

Descripción de las variables y recolección de datos

Se obtuvo una muestra de 117 participantes seleccionados al azar. Las variables antropométricas que se midieron fueron peso en kilogramos y talla en metros; éstas se utilizaron para calcular el IMC y así evaluar el estado nutricional. También se midió el perímetro abdominal en centímetros. Para la medición del peso se utilizó tres balanzas GAMA scg-430 digital de vidrio con capacidad de hasta 150 kg, calibradas de la misma manera. Se solicitó a los participantes que se subieran con ropa ligera, sin calzado y ambos pies juntos. Para medir la talla se utilizó tallímetros iguales. Se midió con el participante de pie sin accesorios en la cabeza y sin zapatos, con los pies juntos, talones contra el tallímetro, mirando en línea recta y en inspiración. El perímetro abdominal se midió con cintas métricas iguales, sobre la piel, a la altura de la línea media axilar en el punto que se encuentra entre el reborde costal y la cresta ilíaca superior, al final de una espiración normal con los brazos relajados a cada lado del tronco. Para la sistematización de estos datos se utilizó las indicaciones de la OMS, que define obesidad centro abdominal como un perímetro abdominal ≥ a 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres⁽²⁰⁾. Se halló el IMC y se analizó bajo los criterios de la OMS, que los clasifica en insuficiencia ponderal, normopeso, sobrepeso y obesidad tipo I, II y III. Concomitante, se realizó una encuesta de respuesta cerrada sobre comorbilidades asociadas a la obesidad: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño y sedentarismo. Se realizó el análisis de los datos a través del software IBM SPSS Statistics, versión 24.0.

Normas éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas el 30 de junio del 2017. Se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

Resultados

Se analizaron 117 pacientes internados, con una edad media de 57 años [18; 88]. La Tabla 1 muestra las características de los participantes.

Tabla 1. Características de la muestra

Características	Frecuencia	Porcentaje
Mujeres	45	38,4
Hombres	72	61,6
HTA	62	53
DM2	25	21,4
Dislipemia	35	29,9
Cintura de riesgo	61	52,1
Apnea del sueño	11	9,4

En este estudio se observó que la prevalencia de sobrepeso en la población de estudio fue de 32,5% y la de obesidad de 30,8% (Figura 1).

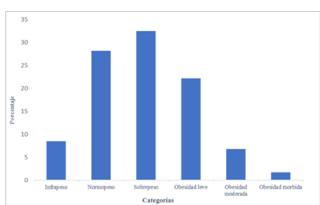


Figura 1. Prevalencia de Obesidad Fuente: Elaboración propia

Casi un tercio de los pacientes presentaban obesidad leve, 6,8% moderada y 1,7% severa (Tabla 2). Por presentar una muestra relativamente pequeña de participantes con obesidad moderada y severa no se analizaron por separado y se los agrupó en una sola categoría (obesidad).

Tabla 2. Prevalencia de Obesidad

Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Infrapeso	10	8,5
Normopeso	33	28,2
Sobrepeso	38	32,5
Obesidad leve	26	22,2
Obesidad moderada	8	6,8
Obesidad mórbida	2	1,7
Total	117	100,0

La prevalencia de obesidad estratificada por sexo, muestra que la misma fue de 30,6% en hombres y de 31,1% en mujeres. La de sobrepeso fue en hombres de 34,7% y en mujeres de 28,9%. Si bien la prevalencia de IMC \geq 25 kg/m² fue mayor en hombres (Figura 2), no se encontró asociación significativa entre sexo e IMC (p=0,788).

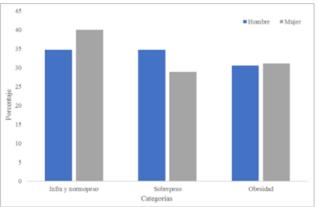


Figura 2. Prevalencia de obesidad según sexo. Fuente: Elaboración propia

La prevalencia de cintura de riesgo en la población fue de 51,3%. Casi el 50% de los hombres y más de la mitad de las mujeres la presentaron (Tabla 3). La presencia de cintura de riesgo fue mayor para mujeres, pero esta diferencia no fue significativa (p=0.084).

Tabla 3. Prevalencia de cintura de riesgo según sexo

Género	Riesgo	Porcentaje (%)
Hombre	33	45,8
Mujer	27	60
TOTAL	60	51,3

Hubo una alta prevalencia de comorbilidades en los pacientes con IMC \geq 25 kg/m² (Figura 3).

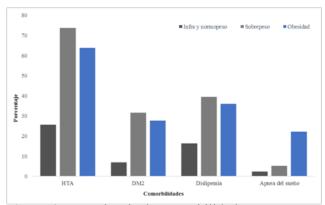


Figura 3. Prevalencia de comorbilidades

Fuente: Elaboración propia

La prevalencia de hipertensión en pacientes obesos fue de 63,9%. Se encontró una relación significativa entre el IMC y la presencia de HTA (p<0,0001).

La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes obesos fue de 27,7%. También se encontró una asociación significativa entre IMC y diabetes (p=0,014).

La prevalencia de dislipidemia en pacientes obesos fue de 13%. Se halló una asociación significativa entre IMC y dislipemia (p=0,047)

La prevalencia de cintura de riesgo en pacientes obesos fue de 91,7%. Hubo una relación significativa entre categorías de IMC y cintura de riesgo (p<0,0001).La mayoría de los pacientes eran sedentarios. No se encontró una asociación entre IMC y sedentarismo (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre IMC y factores de riesgo

La prevalencia de apnea del sueño en pacientes obesos fue de 22,2%. La relación entre categorías de IMC y apnea del sueño fue significativa (p=0.007) (Tabla 5).

Tabla 5. Relación entre IMC y apnea del sueño

	Apnea del sueño				
Categoría	No	Si	Porcentaje (%)	Valor p	
Infra y normopeso	42	1	2,32	,007	
Sobrepeso	36	2	5.26		
Obesidad	28	8	22,2		
Total	106	11	13,67		

Discusión

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestros pacientes hospitalizados fueron de 32,5% y 30,8%, respectivamente. Estos datos son similares a los reportados por Carrasco Sanchez y col, que reportaron una prevalencia de obesidad de 32,7% en 100 pacientes ingresado a salas médicas⁽²¹⁾.

Sin embargo, nuestra prevalencia de obesidad es mayor que en otros trabajos. Por ejemplo, en una encuesta multicéntrica realizada en 1.163 pacientes hospitalizados en Inglaterra se reportó una prevalencia de obesidad de 22%⁽²²⁾. Asimismo, en un estudio de evaluación nutricional de 155 pacientes ingresados para una cirugía pro-

Cintura de riesgo				Sedentarismo				
Categoría	No	Si	Porcentaje %	Valor p	No	Si	Porcentaje %	Valor p
Infra y normopeso	37	6	14,00	,000	11	32	74,4	,61
Sobrepeso	17	21	51,30		9	29	76,3	
Obesidad	3	33	91,70		6	30	83,3	
Total	57	60	51,30		26	91	77,8	

gramada en un hospital público de una región amazónica de Brasil se reportó una prevalencia de sobrepeso de 31,5% y obesidad grado I y II de 15,4%⁽²³⁾. La mayor prevalencia de obesidad en nuestro trabajo puede deberse a diferencias en la población estudiada.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad de la población general uruguaya, tomando como referencia los valores del estudio ENFRECNT del 2013 fue de 34,8% para sobrepeso y de 23,7 % para obesidad. En este estudio se encontró una prevalencia más alta de obesidad que lo previamente reportado. Esto puede ser explicado por la edad de los participantes, que en este estudio fue en promedio más alta que en estudios nacionales previos. También puede haber influído que la población fue de pacientes internados, muchas veces por patologías asociadas a la obesidad. Asimismo, hay estudios que muestran que la obesidad es más prevalente en adultos con discapacidades físicas o mentales, especialmente en pacientes con alteración de la movilidad de miembros inferiores⁽²⁴⁾.

Varios estudios internacionales muestran que existe un aumento de la prevalencia de obesidad, por ejemplo, el NHANES mostro un aumento de esta en EEUU de 22,5 % en 1988-1994 a 34,9 % en 2011-2012. Esto también se ha reportado en otros países, con lo que se plantea que constituye una epidemia global. El aumento de la prevalencia de obesidad observado en este estudio con respecto a estudios nacionales previos puede ser refejo de la tendencia mundial.

En cuanto a la estratificación por sexo de IMC y cintura de riesgo, no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Esto no concuerda con los resultados obtenidos en los estudios ya mencionados, que observaron una mayor prevalencia de cintura de riesgo en el sexo femenino.

En concordancia con la bibliografía internacional, la población del estudio mostró una relación positiva entre el IMC y la presencia de comorbilidades (HTA, diabetes mellitus, apnea del sueño, dislipidemia). Se observó una relación significativa entre cintura de riesgo y obesidad. No existió una relación entre el IMC y sedentarismo. Al ser pacientes hospitalizados puede no reflejar la población general por tratarse de pacientes con menor movilidad.

Las hospitalizaciones constituyen una oportunidad para evaluar la motivación y disposición de pacientes obesos para el descenso de peso. Algunos estudios han mostrado que pacientes obesos son receptivos a consejos para bajar de peso durante la internación⁽²⁵⁾. Por ejemplo, Harris y col implementaron un programa de pérdida de peso en 25 pacientes internados que incluyó consejo, consultas, mensajes telefónicos luego del alta y contacto con el médico de cabecera para seguimiento del plan iniciado en el hospital. Fueron comparados con un grupo control de 28 pacientes que recibieron los consejos habituales. Encontraron una disminución significativa de un promedio de 3 kilos en 6 meses, comparado con un aumento de 0,2 kilos en el grupo control⁽²⁶⁾.

En conclusión, existe una prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad en la población internada en el Hospital de Clínicas. Estos pacientes tienen una alta prevalencia de comorbilidades que se asocian con aumento del IMC. Es necesario un abordaje multidisciplinario de este complejo problema de salud. El hecho de que el paciente se encuentre internado puede ser una oportunidad para captarlo, evaluarlo y referirlo a programas enfocados a su tratamiento. Los cambios en el estilo de vida son un aspecto fundamental de estos programas. Más estudios sobre la implementación de programas de pérdida de peso durante la internación son necesarios para valorar su impacto.

Agradecimientos

La Clínica de Endocrinología y Metabolismo, por guiarnos en el tema de estudio y proporcionar apoyo económico para la compra de los materiales a utilizar.

La orientadora Mercedes Piñeyro y co-orientadora Jenifer Silva, por ayudarnos y acompañarnos en el camino de la realización del estudio.

Los pacientes internados en el Hospital de Clínicas, que aceptaron participar de la investigación.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. OMS; 2016 [cited 2017 Jun 2]; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/
- Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la obesidad. OMS; 2017 [cited 2017 Jun 2]; Available from: http://www.who.int/ features/factfiles/obesity/es/
- 3. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. WHO; 2015 [cited 2017 Jun 2] Available from: http://www.who.int/bulletin/volumes/93/7/14-150565/
- 4. Pisabarro R, Gutiérrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A, Chaftare Y, et al. Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más). Rev Méd Uruguay. 2009;25(1):14–26.
- 5. Severi C, Moratorio X. Double burden of undernutrition and obesity in Uruguay. Am J Clin Nutr. 2014;100(6):1659S–1662S. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411309

- 6. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. JAMA. 2005;293(15):1861-7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840860
- 7. Olshansky J, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st Century. N Eng J Med. 2005;352:1138–45.
- López de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Anales del sistema sanitario de Navarra. Anales Sist San Navarra. 2004;27(2):211-219. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000300006
- 9. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. Ann Transl Med. 2017;5(17). Available from: http://atm.amegroups.com/article/view/15832/16264
- Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:587–91.
- 11. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med. 2002;346(6):393–403.
- 12. Martinez J, Torres P, Juárez M. Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. Rev la Fac Med la UNAM. 2013;56(1):14.
- 13. Riobó Serván P. Obesity and diabetes. Nutr Hosp [Internet]. 2013;28(Suppl 5):138–43.
- 14. Troyo-Barriga P. Obesidad y dislipidemias. Gac Med Mex. 2004;140(Suppl 2):49–58.
- 15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalen-

ce of the Metabolic Syndrome Among US Adults. 2014;287(3):14–7.

- 16. Quirantes-Moreno A, López-Ramírez M, Hernández-Meléndez E, Pérez Sánchez A. DEBATE Estilo de vida, desarrollo científico-técnico y obesidad. Rev Cuba Salud Pública [Internet]. 2009;35(3):1–8.
- 17. Alguacil Merino FL, Alonso Aperte E, Aranceta Bartrina J, Ávila Torres JM, Aznar Laín S, Belmonte Cortés S, et al. Obesidad y sedentarismo en el siglo XXI: ¿ qué se puede y se debe hacer? Nutr Hosp [Internet]. 2013;28(Suppl 5):1–12. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v28s5/es_01articulo01.pdf
- 18. González-Gross M, Meléndez A.Sedentarism, active lifestyle and sport: Impact on health and obesity prevention. Nutr Hosp [Internet]. 2013;28(Suppl 5):89-98.
- 19. Zizza C, Herring AH, Stevens J, Popkin BM. Length of Hospital Stays Among Obese Individuals. 2004;94(9):1587–91.
- 20. Spain. Ministerio de Sanidad y Consumo. R, Marin Ibáñez A, Cía Gómez P, Gálvez Villanueva AC, Andrés Bergareche I, Gelado Jaime C. Revista española de salud pública. [Internet]. Vol. 84, Revista Española de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2010 [cited 2017 Jun 2]. 215-222 p.

- 21. Carrasco Sánchez FJ, Díaz Alcaide F, Marín Fernández Y, Chaparro Moreno I, Pujol de la Llave E. Prevalencia de obesidad en pacientes médicos hospitalizados. An. Med. Interna (Madrid) 2002;19(9):453–6.
- 22. Ambrose T, Cullen S, Baker G, Smith M, Elia M, Leach R, et al. Obesity: a window of opportunity to intervene? Characteristics and management of morbidly obese adult inpatients in three trusts in southern England. Clin Med. 2013;13(5):472–6.
- 23. Acuña K, Portela M, Costa-Matos A, Bora L, Teles MR, Waitzberg DL.Nutritional assessment of adult patients admitted to a hospital of the Amazon region. Nutr Hosp. 2003;18(3)138–46.
- 24. Weil E, Wachterman M, McCarthy EP, Davis RB, O'Day B, Iezzoni LI, et al. Obesity among adults with disabling conditions. JAMA. 2002;288(10):1265–8.
- 25. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. 2008;168(18):1950–60.
- 26. Harris CM, Cheskin LJ, Khaliq W, Antoine D, Landis R, Steinberg EM, et al. Hospitalists' utilization of weight loss resources with discharge texts and primary care contact: a feasibility study. Hosp. Pract (1995) 2016;44(2):98-102.

Revisión de indicaciones de transfusión de sangre desplasmatizada en adultos

Indications for Red Cell Concentrates Transfusion in Adults, a Narrative Review

Paula Chernic¹, Mikaela de Agrela¹, Alicia Lay¹, Bernardo Paulo¹, Mauro Piazze¹, Martín Rodríguez¹, Maximiliano Berro² y Gabriela Rivas Alén^{2*}

Resumen:

Es importante la realización de una revisión sobre este tema, ya que a nivel nacional no existe un consenso actualizado sobre las indicaciones de la transfusión de sangre. El objetivo de este trabajo es proveer recomendaciones basadas en evidencia científica, acerca de las indicaciones y riesgos de la transfusión de sangre desplasmatizada (SD). A lo largo de los años se han planteado dos posturas: una restrictiva que pretende transfundir alcanzado un nivel de hemoglobina (Hb) de 7 g/dl, y otra liberal con un umbral transfusional de Hb de 9-10 g/dl. En cuanto a la metodología empleada para la recolección de datos, se realizó una búsqueda exhaustiva de los estudios científicos más relevantes de los últimos 15 años. Las bases de datos utilizadas fueron *Pubmed, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Transfusion Evidence Library* y *Timbó*. Se contó con una preselección de los trabajos a utilizar guiándonos por los títulos y resúmenes de los trabajos y una selección final de los trabajos pertinentes a la revisión tras la lectura de los mismos.

Luego de analizada la bibliografía concluimos que mantener una estrategia de transfusión restrictiva es al menos tan seguro y efectivo como una liberal, y que la decisión por cual optar no debe estar fundamentada exclusivamente en la concentración de hemoglobina en sangre, sino que deben de tenerse en cuenta criterios clínicos tales como la edad del paciente, patologías asociadas, etiologías de la anemia, entre otros.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor. Cátedra y Departamento de Hemoterapia y Medicina Transfusional "Prof. Dr. Ismael Rodríguez", Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Universidad de la República.

^{*}Contacto: Gabriela Rivas Alén. Correo electrónico: gabrielarivasalen@hotmail.com

Palabras clave:

Transfusión, sangre desplasmatizada, adultos, anemia, umbral, transfusión restrictiva y liberal.

Abstract:

It is important to carry out a review on this subject since at a national level there is no updated consensus on the indications of blood transfusion. The objective of this work is to provide recommendations about the indications and risks of transfusion of Red Cell Concentrates in different clinical scenarios. Over the years, two strategies have been proposed on this matter: a restrictive one that aims to transfuse when reaching a hemoglobin level (Hb) of 7 g / dl, and a liberal one with a transfusion threshold of Hb of 9-10 g / dl. Regarding the methodology used for data collection, an exhaustive search was made of the most relevant scientifi c studies from the past 15 years. The consulted databases were: Pubmed, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Transfusion Evidence Library and Timbó. There was a pre-selection of the studies to be used, guided by the titles and abstracts of the papers and a fi nal selection of the ones pertinent to the review after reading them.

After extensive analysis of the literature, we conclude that maintaining a restrictive transfusion strategy is at least as safe and effective as a liberal one, and that the decision on opting for one or the other should never be based exclusively on the concentration of hemoglobin in the blood, but should be done taking into consideration clinical criteria such as the age of the patient, associated pathologies, etiologies of anemia, among others.

Keywords:

Transfusion, Red Cell Concentrates, Adults, Anaemia, Threshold, Restrictive And Liberal Transfusion.

Objetivos

General: realizar una revisión bibliográfica de las indicaciones transfusionales de sangre para la población adulta.

Específicos:

- Comparar los lineamientos internacionales de indicación de transfusión en la población adulta, utilizando publicaciones realizadas en los últimos quince años, en los idiomas castellano, portugués e inglés.
- Crear una revisión que sirva de apoyo al momento de la toma de decisiones en la transfusión de pacientes en Uruguay.

Introducción

Nuestra elección de investigar sobre esta temática se vio motivada porque entendemos que existen carencias en la formación del médico general y especialistas, en el área de la medicina transfusional, quedando instaurados conocimientos vagos o parcialmente erróneos y tomando variables que no son las suficientes o adecuadas para indicar una transfusión sanguínea. Esto origina dificultades ya sea por los efectos adversos de la transfusión, como también desde el punto de vista económico, llevando a un gasto innecesario de los recursos disponibles, no haciendo un uso racional de los mismos⁽¹⁾⁽²⁾. Esta realidad se da también a nivel regional y mundial⁽²⁾. De hecho, algunos autores hablan de que sería conveniente reformar los programas educativos existentes⁽¹⁾⁽²⁾.

Dicho esto, llama la atención que habiéndose identificado estas carencias, no se haya dado respuestas a las mismas.

En cuanto a la metodología empleada, se realizó una búsqueda exhaustiva de los estudios científicos más relevantes de los últimos 15 años. Las bases de datos utilizadas fueron *Pubmed (National Library of Medicine - National Institute of Health), The Cochrane Database of Systematic Reviews, Transfusion Evidence Library* y *Timbó*. Se contó con una preselección de los trabajos a utilizar guiándonos por los títulos y resúmenes de los trabajos y una selección final de los trabajos pertinentes a la revisión tras la lectura de los mismos.

Principios generales de la transfusión

La transfusión es una práctica compleja no exenta de riesgos. La decisión no se debe basar solo en cifras de hemoglobina (Hb), sino que debe ser un tratamiento personalizado de acuerdo a la edad, sexo, comorbilidades, tolerancia de la anemia y reversibilidad de los síntomas⁽³⁾⁽⁵⁾.

Diversos estudios han evaluado si es mejor adoptar una postura restrictiva, con umbrales menores de 7 g/dl de Hb para la transfusión, que mantener una postura de transfusión liberal, transfundiendo con umbrales de Hb de 9-10 g/dl⁽³⁾⁽⁶⁾.

El estudio *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC) fue pionero en demostrar que no había diferencias significativas en la mortalidad entre un umbral liberal o uno restrictivo⁽⁷⁶⁾.Cada vez más evidencia apoya que esta postura es al menos tan segura y efectiva como lo es la liberal⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾ exceptuando a ciertos grupos, como ser los pacientes con cardiopatía isquémica⁽⁵⁾.

La transfusión debe ser considerada como opción terapéutica cuando la Hb es menor a 7 u 8 g/dl⁽³⁾⁽⁶⁾ dependiendo de las características del paciente, sabiendo que cada unidad de sangre desplasmatizada (SD) aumenta la concentración de Hb entre 0,8 y 1,3 g/dl⁽⁵⁹⁾.

En cuanto a las contraindicaciones, no se debe transfundir pacientes hemodinámicamente estables con niveles de Hb mayores a 10 g/dl⁽⁵⁾⁽⁷⁾. Tampoco está indicada su utilización como expansor de volumen circulatorio⁽⁵⁹⁾ ni en anemias que tienen tratamiento específico como las que son producto de déficit de hierro o vitamina B12⁽⁵⁹⁾.

Finalmente, tampoco deben realizarse transfusiones en aquellos pacientes que expresen objeción de conciencia en cuanto al acto⁽¹²⁾, siempre y cuando haya manifestado su voluntad anticipada y sea capaz de consentir⁽²⁶⁾.

Complicaciones relacionadas a las transfusiones

Las complicaciones relacionadas con la transfusión se pueden dividir en infecciosas y no infecciosas⁽⁸⁷⁾.

En las infecciosas, se ha observado una disminución en su incidencia debido a la uso de nuevas técnicas de tamizaje(86)(88)(89). Las complicaciones no infecciosas son las más frecuentes (90). Se clasifican de tipo inmune (reacciones de hipersensibilidad, reacciones hemolíticas, reacción febril no hemolítica, púrpura postransfusional, enfermedad injerto contra huésped, aloinmunización contra antígenos eritrocitarios y plaquetarios antígeno leucocitairo humano (HLA) y antígeno plaquetario humano (HPA)(91)(77)) y no inmune (el error transfusional es el más frecuente, seguido de la sobrecarga férrica y los desequilibrios metabólicos y de termorregulación). Otras son la injuria pulmonar aguda, el efecto inmunosupresor, la sobrecarga circulatoria, alteraciones de la microcirculación, embolias y coagulopatía hemodilucional(90)(91).

Generalidades de la Anemia

La anemia es un trastorno en el cual el número de glóbulos rojos (GR) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo, afectando la capacidad de transporte de oxígeno⁽⁷⁾.

El diagnóstico se basa en las concentraciones de Hb, sabiendo que los valores de corte en adultos son: Hb < 13 g/dl para hombres, Hb < 12 g/dl para mujeres y Hb < 11 g/dl en embarazadas. Dependiendo de la disminución de los niveles de Hb se puede clasificar en leve, moderada o severa⁽⁷⁾.

Según su etiopatogenia se pueden clasificar en regenerativas (entran las posthemorrágicas agudas, las anemias hemolíticas y alteraciones en la Hb) y arregenerativas (anemias carenciales, las insuficiencias medulares y las debidas a invasión medular)⁽⁸⁾.

Anemia crónica

La anemia crónica se caracteriza por ser normovolémica y de instauración lenta, otorgando tiempo suficiente para que el organismo desarrolle mecanismos de adaptación⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾, tolerando así cifras bajas de Hb con mayor facilidad que los pacientes con anemia aguda⁽¹¹⁾.

Si la etiología de la anemia cuenta con un tratamiento propio, por ejemplo hierro, ácido fólico, etc., se debe optar por estas opciones como primera línea terapéutica⁽¹²⁾.

Nunca deben solo tenerse en cuenta los valores de Hb o Hematocrito (Hto) para tomar la decisión de transfundir, sino también las comorbilidades y estabilidad del paciente⁽⁹⁾⁽¹³⁾.

Aquellos que no presentan síntomas ni factores de riesgo cardiovasculares pueden ser transfundidos con cifras de Hb de 7 g/dl, mientras que en contrapartida, en los pacientes que presentan patología cardiovascular (sobre todo enfermedad coronaria) el límite inferior debe ser no menor a 8 g/dl⁽⁹⁾.

Anemia aguda

El umbral ideal para la transfusión de SD sigue siendo objeto de debate⁽¹⁴⁾.

Analizaremos a continuación los umbrales de transfusión para las diferentes causas de anemia aguda.

Paciente crítico

La anemia en estos pacientes (de causa multifactorial) se asocia con mayor morbimortalidad, probablemente debido a hipoxia tisular⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾. Las estrategias de transfusión restrictiva son seguras y efectivas, sobre todo en pacientes jóvenes sin comorbilidades⁽³⁾⁽⁶⁾.

Aquellos pacientes transfundidos tomando en cuenta los síntomas de hipoperfusión tisular tienen menor mortalidad que aquellos transfundidos solo tomando en cuenta valores de Hb menores a 7 g/dl⁽¹⁹⁾. De cualquier manera, este valor se toma como umbral de referencia en los servicios de cuidados intensivos, intentando mantener los niveles de Hb al menos entre 7-9 g/dl ⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾.

Una práctica transfusional restrictiva es segura y conlleva menos complicaciones que el uso de un umbral liberal⁽²¹⁾.En casos especiales como lo son los pacientes sépticos, se recomienda utilizar una estrategia restrictiva de 7 g/dl como valor de referencia en los pacientes estables⁽¹⁴⁾⁽²²⁾.

Hemorragia Digestiva Alta

Se define hemorragia digestiva alta (HDA) como el sangrado proveniente del tubo digestivo por una lesión proximal al ángulo duodeno-yeyunal de Treitz⁽²⁴⁾. Esta comprende una de las causas más frecuentes de consulta en emergencia, y una de las indicaciones de transfusión sanguínea más

frecuentes⁽²⁵⁾. Clasificaremos la HDA según su etiología en variceal y no variceal⁽²⁸⁾.

En los pacientes que presentan HDA de causa no variceal es más seguro y efectivo mantener una postura restrictiva (Hb < 7 g/dl) respecto a la liberal (Hb < 10 g/dl)⁽³¹⁾⁽³³⁾. Mientras que en aquellos con sangrados de origen variceal lo más aceptado es mantener el umbral de Hb por encima de 8 g/dl⁽³⁰⁾. Una práctica restrictiva demostró disminuir la mortalidad, la necesidad de terapia de rescate y la incidencia de complicaciones⁽³¹⁾⁽³⁴⁾.

Trauma

La mayor cantidad de las transfusiones de SD se realiza en los pacientes traumatizados, siendo gran parte de estas utilizadas para el tratamiento del shock hipovolémico⁽³⁷⁾.

Una vez clasificado el paciente según los parámetros clínicos (Tabla 1), se decidirá cuál es la terapéutica inicial más adecuada⁽³⁸⁾. A grandes rasgos se suele recomendar para los grados III y IV cristaloides y SD de inicio⁽³⁶⁾. En pacientes con signos de shock hipovolémico siempre está indicada la transfusión⁽³⁷⁾. Una vez estabilizado el paciente, se recomienda aplicar un umbral de transfusión restrictivo (Hb < 7 g/dl)⁽⁵⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾.No se debe optar por una estrategia de transfusión restrictiva en aquellos pacientes que presenten patología coronaria, lesión neurológica o sepsis⁽²³⁾ (37)(40)(42).

7E 1 1	4	C1 :C	٠,	1 1	- 1	1	
Tabla		(lacitio	2201011	del	arada	de	hemorragia
Lavia	1.	Ciasiii	Jacion	ucı	grauo	uc	IICIIIOITagia

	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
Pérdida de sangre	<750 ml	750-1500 ml	1500-2000 ml	>2000 ml
Frecuencia Cardíaca	<100	100-120	120-140	>140
PAS	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Frecuencia Respiratoria	14-20	20-30	30-35	>35
Debito urinario	>30 ml/hr	20-30 ml/hr	5-15 ml/hr	Insignificante
Estado Mental	Leve ansiedad	Moderada ansiedad	Confuso	Letárgico
Restitución inicial de líquidos	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides y sangre	Cristaloides y sangre

Adaptado de: Soporte Vital Avanzado en Trauma (ATLS), Colegio Americano de Cirujanos (36).

Quemados

La etiología de la anemia en estos pacientes es de causa multifactorial. Dentro de estas encontramos factores como la eritropoyesis ineficaz, destrucción de eritrocitos por injuria térmica, coagulopatías y el aumento de pérdidas externas⁽⁴³⁾. Se puede estimar la pérdida sanguínea mediante la superficie corporal quemada, infiriendo que por cada un 1% que se afecte de la misma, la pérdida será de 117 ml⁽⁴⁴⁾.

En estos pacientes se genera una respuesta caracterizada por hipermetabolismo, disfunción cardíaca y una supresión del sistema inmune y médula ósea; diferenciándolos del resto de los pacientes críticos⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾.

Un umbral restrictivo (Hb < 7 g/dl) no disminuyó la incidencia de complicaciones infecciosas, disfunción orgánica múltiple ni la mortalidad⁽⁴⁵⁾

Síndrome Coronario Agudo

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)⁽⁴⁸⁾ la cual puede empeorar el grado de isquemia miocárdica⁽⁵⁰⁾.

La combinación de algunas de las técnicas utilizadas en el tratamiento del SCA, como la terapia antitrombótica y la cineangiocoronariografía, aumentan el riesgo de sangrado con la subsecuente anemia⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾, pudiendo asociarse con mayor riesgo de mortalidad⁽⁴⁸⁾⁽⁵³⁾.

Varias investigaciones establecen que el uso de SD aumentan la mortalidad en estos pacientes⁽⁵⁰⁾. La evidencia respecto a que umbral transfusional utilizar en estos pacientes no es concluyente, pero se sugiere un umbral recomendado de 8-9 g/dl de Hb⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾.

Manejo transfusional perioperatorio

Definimos el manejo transfusional perioperatorio como la "administración preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria de sangre y de componentes sanguíneos"(60). Es recomendable tomar las medidas pertinentes para la corrección de anemias pre-existentes al acto quirúrgico siguiendo las indicaciones establecidas para cada situación(4)(60)(61).

Se han establecido recomendaciones respecto al objetivo del nivel de Hb previo a la admisión de los pacientes a block, haciendo distinciones especiales en aquellos portadores de enfermedades cardiovasculares y aquellos que serán sometidos a intervenciones cardíacas o cirugías artroplásticas ortopédicas⁽²⁰⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁷³⁾. En este trabajo, abarcaremos estos conceptos luego de establecer una recomendación para los casos que no cumplen con ninguno de estos criterios.

Cabe destacar que respecto a las pérdidas intraperatorias de sangre, hay consenso en que deben de ser manejadas con los mismos criterios que las perdidas en hemorragia aguda de cualquier paciente⁽⁴⁾.

Generalidades en cirugía

Es aconsejable aplicar una estrategia transfusional restrictiva, por lo que se recomienda transfundir siempre que la Hb se encuentre por debajo de 6 g/dl y rara vez con una Hb igual o mayor de 10 g/dl. En aquellos pacientes con una Hb entre 6-10 g/dl deben de ser evaluados signos de isquemia de órgano blanco, presencia de sangrado activo, volumen intravascular, la reserva cardiopulmonar y sus comorbilidades. Se debe transfundir una unidad a la vez, revaluando al paciente antes de decidir transfundir otra unidad⁽⁵⁾. En caso de que el paciente padezca un sangrado masivo se puede utilizar un protocolo de transfusión masiva⁽⁵⁾.

En los casos donde el requerimiento de transfusión de sangre es esperable, se sugiere que el número solicitado de unidades de sangre desplas-matizada no exceda el recomendado en la Tabla 2.

Cirugía cardíaca

Diversos estudios han asociado la administración de SD con un aumento en la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁽⁷⁰⁾. A pesar de esto, la cirugía cardiaca está asociada con altas tasas de transfusión de SD, generando mayores costos al sistema de salud⁽²⁰⁾ (67). Actualmente es recomendable el uso de un umbral restrictivo de 7,5 g/dl de Hb⁽⁶⁶⁾.

Cirugía ortopédica

El sangrado postoperatorio es una de las mayores complicaciones en artroplastia articular. La mitad de los pacientes que son intervenidos en cirugía de cadera reciben un promedio de dos unidades de SD en el postoperatorio⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾. Se encontró evidencia de baja calidad que apoya una estrategia transfusional restrictiva basada en síntomas de anemia o una Hb menor a 8 g/dl⁽⁷³⁾.

Obstetricia

Durante el embarazo, las mujeres presentan una anemia fisiológica⁽⁷⁴⁾. Se considera normal en la embarazada un valor de Hb mayor o igual a 11 g/dl. Incluso durante el segundo trimestre, se acepta una disminución de hasta 0,5 g/dl, mientras que en el período postparto se aceptan valores de hasta 10 g/dl⁽⁷⁵⁾.

Transfusión en embarazadas

La transfusión expone a mujeres embarazadas al riesgo de sensibilización a los antígenos de los glóbulos rojos y a la enfermedad hemolítica del recién nacido en los próximos embarazos. Por ello se debe de ser cauteloso al tomar la decisión de transfundir. No existe suficiente evidencia para establecer un punto de corte específico a la hora de tomar la decisión de transfundir. Por lo tanto, establecemos el mayor de los énfasis en la res-

ponsable aplicación del criterio clínico del profesional y la evaluación caso a caso de estas instancias. Las *Guías sobre Transfusión en la Practica Obstétrica*⁽⁷⁸⁾ recomiendan tratar embarazadas con Hb mayor a 7 u 8 g/dl clínicamente estables con hierro vía oral o parenteral e indican que la transfusión debe reservarse para mujeres con sangrado activo, alto riesgo de resangrado, o que presenten signos de shock hipovolémico o falla cardiaca⁽⁷⁸⁾.

Tabla 2. Máximo de unidades de sangre propuesto para cirugías de coordinación

Cirugía torácica:	
Biopsia pulmonar; mediastinoscopia; toracotomía exploratoria.	T&S
Neumonectomía; lobectomía; decorticación pleural.	2
Cirugía cardiovascular:	
Amputación de mmii; simpatectomía.	T&S
Endarterectomía femoral; endarterectomía carotidea.	T&S
By pass aorto-femoral.	2
By pass aorto-iliaco. Aneurismectomía de aorta abdominal.	4
Aneurismectomía de aorta torácica.	6
Safenectomía; varicectomía.	T&S
Recambio valvular; by pass aorto-coronario.	4
Neurocirugía:	
Cirugía de glándula pituitaria; laminectomía de hernia de disco lumbosacra.	T&S
Shunts por hidrocefalia.	T&S
Escisión de meningioma. Escisión de tumor cerebral.	2
Hematoma subdural crónico; craneoplastia.	T&S
Aneurisma cerebral.	2
Urología:	
Resección de próstata transuretral; Resección vesical transuretral.	T&S
Adenomectomía abierta de próstata.	2
Prostatectomía radical. Cistectomía.	4
Nefrectomía radical.	2
Pielolitotomía percutánea.	T&S
Obstetricia/ginecología:	T&S
Cesárea; histerectomía abdominal/vaginal.	T&S
Histerectomía laparoscopia con anexectomía bilateral.	4
Pelvectomía.	6
Aspiración de mola hidatiforme.	2
Cirugía ortopédica:	
Osteotomía/ biopsia ósea. Remoción de sistemas de síntesis de cadera, clavos femorales.	T&S
Injerto óseo de cresta iliaca; artrodesis de columna vertebral.	2
Prótesis de cadera, rodilla, hombro, codo.	2
Reemplazo de prótesis de cadera	4
*T&S: Tipificación y screening (Tipificación: determinación ABO y Rh; Screening: búsqueda de anticuerpos irregulares de eritrocitos)	

Adaptado de: Recommendations for the transfusion of red blood cells de Liumbruno et al. (59).

Transfusión en Hemorragia Postparto (HPP)

La HPP (definida como la pérdida de sangre de 500 ml o más en las 24 h siguientes al parto) es responsable del 25% de la mortalidad materna en todo el mundo⁽⁷⁹⁾. A la hora de identificar una HPP es importante tener en cuenta los síntomas de shock hipovolémico⁽⁸¹⁾. Considerando que en estas mujeres aparecen más tardíamente⁽⁸²⁾, es menester no subestimar la cantidad de sangre perdida, evitando así demoras en la reposición de la volemia.

Siguiendo protocolos de trauma, el reemplazo de volumen debe realizarse primero con cristaloides si las pérdidas son menores a 1000 ml, y frente a una pérdida mayor de volumen o en pacientes que presenten comorbilidades o anemia preexistente se debe comenzar con la transfusión de SDde inmediato⁽⁸⁰⁾.

Anemia falciforme

La anemia falciforme es una hemoglobinopatía genética hereditaria autosómica recesiva, que se produce debido a anormalidades en dos genes que codifican para las cadenas beta de la Hb⁽⁴¹⁾⁽³⁹⁾.

El uso de transfusiones regulares de SD es un tratamiento ampliamente disponible para pacientes con anemia falciforme que desarrollan complicaciones pulmonares crónicas, y el uso de transfusiones simples de SD se utiliza en el tratamiento del síndrome torácico agudo⁽⁴¹⁾⁽³⁹⁾.

Se destaca una revisión sistemática que, según los criterios de los autores, no se hallaron ensayos clínicos aleatorizados relevantes a la revisión, no pudiéndose realizar una recomendación⁽³⁹⁾.

Síndromes mielodisplásicos

Los pacientes hematooncológicos se encuentran entre los mayores consumidores de transfusiones de SD(57). La gravedad de las anemias en estos pacientes se correlaciona con el grado de dependencia que tienen de transfusiones de SD. Existe evidencia sólida de que aquellos pacientes transfusión-independiente tienen una mortalidad 59% inferior en comparación a aquellos transfusión-dependiente⁽⁶³⁾. A pesar de esto, la evidencia respecto a las indicaciones de transfusión en estos pacientes es escasa. Una revisión sistemática sugiere que una estrategia restrictiva no tiene impacto negativo en las tasas de mortalidad de cualquier causa o de eventos isquémicos en los pacientes hematooncológicos. De cualquier manera, afirma que también se ne cesitan más para rechazar pacientes confirmar fehacientemente estas afirmaciones⁽⁶⁴⁾.

Pacientes oncológicos

La etiología de la anemia en pacientes con cáncer es de carácter multifactorial⁽⁵⁸⁾. Los pacientes oncológicos son tomados o valorados como diferentes respecto a aquellos que no presentan esta patología. Esto deriva muchas veces en un uso desmedido de la sangre disponible para transfundir, no necesariamente modificando la morbimortalidad ni el pronóstico de estos pacientes⁽⁵⁸⁾. En estos pacientes es recomendable el uso de una estrategia restrictiva siendo esta valores de 7-8 g/ dl de Hb(58). Muchas veces se indica la transfusión de SD para garantizar la oxigenación tisular óptima en pacientes con anemia sometidos a radioterapia. Sin embargo, a pesar de que la transfusión puede mejorar el suministro de oxígeno en pacientes profundamente anémicos, esta no nece-

sariamente supera otros factores que conducen a la hipoxia tumoral⁽²⁹⁾. Incluso, existe evidencia de que la corrección de la anemia por transfusiones de sangre puede tener un efecto adverso sobre la supervivencia del paciente^(26,18). La relación entre la anemia, la hipoxia tumoral y los efectos de la transfusión en pacientes con tumores sólidos es mucho más compleja de lo que inicialmente se percibió. Por tanto, las decisiones de transfusión para los pacientes sometidos a radioterapia se deben basar en los principios utilizados para otros pacientes con cáncer.

Pacientes oncológicos en cuidados paliativos

La transfusión sanguínea es una práctica habitual en estos pacientes. En la actualidad, existen numerosas discusiones respecto a los parámetros médicos, infraestructura y los aspectos éticos al indicar una transfusión a pacientes oncológicos en las unidades de cuidados paliativos⁽⁶²⁾. No existen parámetros claramente establecidos ni evidencia suficiente para realizar una recomendación en este grupo de pacientes⁽⁶²⁾.

Conclusión

A partir de la evidencia analizada, se puede concluir que la transfusión de SD es una práctica compleja que debe ser indicada luego de evaluar completa y críticamente la necesidad, oportunidad y riesgos que la misma puede implicar para el paciente. Se debe de evaluar de manera integral cada paciente, basándonos no solo en el valor de la Hb sino también en su clínica actual, historia y comorbilidades. La evidencia es clara en que adoptar una postura restrictiva al momento de indicar una transfusión de sangre es, en la gran mayoría de las circunstancias clínicas, una práctica segura y efectiva en comparación con una estrategia liberal. En la Tabla 3 resumimos las indicaciones apoyadas por evidencia hasta la fecha que consideramos apropiadas. Es importante destacar que a pesar de contar con suficiente evidencia científica, se observan indicaciones cuestionables de transfusión en la práctica médica, poniendo en evidencia una carencia formativa. Por lo tanto, creemos que la solución a esta problemática radica en trabajar a nivel de la formación del profesional, tanto de pregrado como posgrado.

Finalmente, cabe destacar que hay circunstancias clínicas que requieren especial atención, hallándose estudios que demostraron la evidencia suficiente hasta la fecha para establecer criterios transfusionales precisos y concretos. Sin embargo, también existen determinadas situaciones clínicas que carecen de evidencia suficiente para realizar una recomendación faltando líneas de investigación en lo que respecta a ciertas indicaciones especiales de transfusión para lograr una práctica médica más clara, segura y efectiva.

Tabla 3. Resumen de indicaciones de umbrales transfusionales recomendados

Situación clínica*:	Umbral de transfusión recomendado:			
Anemia Crónica	$Hb < 7 \text{ g/dl}^{(9)}$			
Paciente Crítico	$Hb < 7 \text{ g/dl}^{(19)}$			
HDA no variceal	$Hb < 7 \text{ g/dl}^{(31-33)}$			
HDA variceal	$Hb < 8 \text{ g/dl}^{(30)}$			
Trauma sin shock hipovolémico	$Hb < 7 \text{ g/dl}^{(5,37,38)}$			
Trauma con shock hipovolémico	Siempre ⁽³⁷⁾			
Quemados	$Hb < 7 \text{ g/dl}^{(45,47)}$			
Síndrome Coronario Agudo	$Hb < 8-9 \text{ g/dl}^{(8,9)}$			
Cirugía Cardíaca	$Hb < 7.5 \text{ g/dl}^{(66)}$			
Cirugía Ortopédica	$Hb < 8 \text{ g/dl}^{(73)}$			
Embarazo	$Hb < 7 \text{ g/dl}^{(78)}$			
Anemia Falciforme	No hay recomendaciones definidas ⁽⁹⁵⁾			
Síndromes Mielodisplásicos	No hay recomendaciones definidas ⁽⁶⁴⁾			
Pacientes Oncológicos	$Hb < 7 \text{ g/dl}^{(58)}$			
Pacientes Oncológicos en Cuidados	No hay recomendaciones definidas(62)			
Paliativos				
* En pacientes clínicamente estables, sin comorbilidades.				

Agradecimientos

Queremos mencionar especialmente a la Lic. Karina Camps (CENDIM - Facultad de Medicina - UdelaR) y a la Lic. Beatriz Moreira (CENDIM - Facultad de Medicina - UdelaR) por su invaluable ayuda en la realización de este trabajo. Nuestros mayores cariños hacia ellas.

Referencias

- 1. Flausino GDF, Nunes FF, Guimarães J, Freitas Carneiro BA. Teaching transfusion medicine: current situation and proposals for proper medical training. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;37(1):58–62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j. bjhh.2014.11.004
- 2. Martins M, Cotta de Almeida V, Alves LA. Transfusion medicine in medical education: an analysis of curricular grids in Brazil and a review of the current literature. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016;38(3):252–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j. bjhh.2016.05.013
- Montoya González MC, Ezpeleta Irazoz I. Guía de transfusión de componentes sanguíneos en adultos. Servicio Navarro de Salud, Osasunbidea; 2005 (Consultado: 2017 May 16).p.4-10 Disponible en: http://www.cf-

Monografía

- navarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro electrónico de temas de Urgencia/10.Hematologicas/Terapia transfusional.pdf
- 4. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol. 2001;113(1):24–31.
- 5. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice GuidelinesFrom the AABB:Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016;316(19):2025. (Consultado: 2017 May 16) Disponible en: http://www.aahi.org.ar/jsc160012.pdf
- Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews. (Internet) 2016 (Consultado 16 May 2017). Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858. CD002042.pub4/full
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad VMNIS. OMS; 2011.
- 8. Hernández Nieto L, Pereira Saavedra A, Vives Corrons JL. Enfermedades de la serie roja: anemias. En: Rozman C, Farreras Valenti P. Medicina interna. 17 ed. Vol 2. Barcelona: Elsevier, 2012. p. 1516-1540.
- 9. Arbona C, Bosch A, Castellà D, Castrillo A. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Barcelona: SETS, 2010.

- 10. Núñez J, Batlle A, Montes Gaisán C, Insunza A. Protocolo de empleo terapéutico de los concentrados de hematíes: indicaciones prácticas y posología. Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2012;11(20):1253–7.
- General M. Uso Clínico de la Sangre en Medicina, Obstetricia, Pediatría y Neonatología, Cirugía y Anestesia, Trauma y Quemaduras. Organización Mundial de la Salud. 2013.
- 12. del Pozo A, KupermanS, Benzadón R, Fernández J. Guías nacionales para el uso apropiado de la sangre y sus componentes. Revista Argentina de transfusión. 2007;33(3-4):285-315
- 13. Toblli J, García-García Á, Aristizábal A, Quintero E, Arango J, Buitrago C. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin America (AWGLA). Diálisis y Trasplante. 2009;30(3):104–8.
- 14. Dupuis C, Sonneville R, Essaied W, Ruckly S, Bouadma L, Timsit JF. Impact of red blood cell transfusion (RBCT) on outcome among septic patients admitted into intensive care unit (ICU), a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med Exp. 2015;3(Supl. 1):A641. Disponible en: https://doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A641
- 15. Levy PS, Chavez RP, Crystal GJ, Kim SJ, Eckel PK, Sehgal LR, et al. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of transfusion need in limited coronary vascular reserve? J Trauma. 1992;32(6):769-73
- Cortés-Berdonces M, García Martín A,
 León Sanz M. Anemia del paciente crítico

y quirúrgico: tratamiento con hierro intravenoso. Nutr Hosp 2012;27(1):7–12.

- 17. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill: Current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004;32(1):39–52.
- 18. Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(1):25–36.
- 19. Da Silva J, Rezende E, Prada C, Tomita R, Torres D, Ferrari MT, et al. Red blood cell transfusions worsen the outcomes even in critically ill patients undergoing a restrictive transfusion strategy. Med J. 2012; 130(2):77-83.
- 20. Hajjar L, Vincent J, Galas F, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH,et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(14):1559-67.
- 21. Ripollés J, Casans R, Espinosa A, Martínez E, Navarro R, Gurumeta A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. Minerva Anestesiol. 2016;82(5):582-98
- 22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. Critic Care Med. 2017;45(3):486–552
- 23. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, Mckechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and

- red cell transfusion in adult critically ill patients. Br J Haematol. 2013;160(4):445–64.
- 24. Galindo F. Hemorragia digestiva. En: Galindo F. Cirugía Digestiva. Buenos Aires: Universidad Católica Argentina, 2005. p.1–19. Disponible en: http://www.sacd.org.ar/uveintiseis.pdf
- 25. Jairath V, Kahan BC, Gray A, Doré CJ, Mora A, Dyer C, et al. Restrictive vs liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding: rationale and protocol for a cluster randomized feasibility trial. Transfusion Medicine Reviews. 2013;27(3):146–153
- 26. Santin AD, Bellone S, Palmieri M, Bossini B, Dunn D, Roman JJ, et al. Effect of blood transfusion during radiotherapy on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix: Role of interleukin-10. Int J Radiation Onc Biol Physics. 2002;54(5):1345 1355.
- 27. Corbelle J. Hemorragia digestiva alta. En: Ferraina P, Oria A. Cirugía de Michans. 5 ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2008. p. 730-736.
- 28. Bosch Genover J, García-Pagán JC. Hipertensión portal y enfermedades vasculares del hígado. En: Rozman C, Farreras Valenti P. Medicina interna. 17 ed. Vol 1. Barcelona: Elsevier, 2012. p. 264-277.
- 29. Hoff CM, Hansen HS, Overgaard M, Grau C, Johansen J, Bentzen J, et al. The importance of haemoglobin level and effect of transfusion in HNSCC patients treated with radiotherapy results from the randomized DAHANCA 5 study. Radiotherapy and Oncology. 2011:98(1);28 33.
- 30. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and

Monografía

- individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):543–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j. jhep.2015.05.022
- 31. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. N Engl J Med.2013;368(1):11–21. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJ-Moa1211801
- 32. Wang J, Bao YX, Bai M, Zhang YG, Xu W Da, Qi XS. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol. 2013;19(40):6919–27.
- 33. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. Annals of internal medicine clinical guidelines international consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010;152(2):101–13.
- 34. Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-Day Mortality Following Hospital Admission for Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Gastroenterology. 2011;141(1):62–70. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1053/j. gastro.2011.03.048
- 35. World Health Organization. Injuries and violence: the facts. Geneva, Switzerland: WHO, 2010. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstre am/10665/44288/1/9789241599375_eng. pdf
- 36. American College of Surgeons. Soporte Vital Avanzado en Trauma (ATLS): Manual del curso para estudianes. 9a ed. Chicago:

- American College of Surgeons, 2012. P. 62-68.
- 37. Napolitano LM, Kurek S, Luchette F,-Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. Crit Care Med. 2009;37(12):3124-3137.
- 38. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ,-Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016. 20:100.
 - 39. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Hambleton IR, Cho G. Regular long term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;20(5):CD008360.
 - 40. Norfolk D. Handbook of Transfusion Medicine. 5th ed. United Kingdom Blood Service, 2013.
 - 41. Dastgiri S, Dolatkhah R. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. Cochrane Database SystRev. 2016(8): CD007843.
 - 42. Van Remoortel H, De Buck E, Dieltjens T, Pauwels NS, Compernolle V, Vandekerckhove P. Methodologic quality assessment of red blood cell transfusion guidelines and the evidence base of more restrictive transfusion thresholds. Transfusion. 2016;56(2): 472-480.
 - 43. Curinga G, Jain A, Feldman M, Prosciak M, Phillips B, Milner S. Red blood cell transfusion following burn. Burns. 2011;37(5):741–51.
 - 44. Budny, PG, Regan PJ, Robert AH. The estimation of blood loss during burns surgery.

- Burns. 1993;19(2):134-7.
- 45. Palmieri TL, Holmes JH, Arnoldo B, Peck M, Potenza B, Cochran A, et al. Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE). Ann Surg. 2017;20(20):1.
- 46. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD, Gamelli RL, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. Crit Care Med (Internet). 2006;34(6):1602–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607231
- 47. Snell JA, Loh N-HW, Mahambrey T, Shokrollahi K. Clinical review: The critical care management of the burn patient. Crit Care. 2013;17(5):241. Disponible en: http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12706
- 48. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. Am Heart J. 165(2):143–153.e5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j. ahj.2012.10.024
- 49. Ripollés Melchor J, Casans Francés R, Espinosa Á, Martínez Hurtado E, Navarro Pérez R, Abad Gurumeta A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. Minerva Anestesiol. 2016 May;82(5):582-98. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198765
- 50. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in

- myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. JAMA Intern Med. 2013;173(2):132–9.
- 51. Sherwood MW, Rao S V. Blood transfusion in patients with acute MI and anaemia. Nat Rev Cardiol. 2013;10(4):186–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924319/
- 52. Bassand J. Impact of anaemia, bleeding, and transfusions in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. Eur Heart J. 2007;28(11):1273–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm132
- 53. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PBJ, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation. 2005 Apr;111(16):2042–9.
- 54. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA. 2004 Oct;292(13):1555–62.
- 55. Garfinkle M, Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: a systematic review. Int J Cardiol. 2013;164(2):151–7.
- 56. Ding YY, Kader B, Christiansen CL, Berlowitz DR. Hemoglobin Level and Hospital Mortality Among ICU Patients With Cardiac Disease Who Received Transfusions. J Am Coll Cardiol. 2015;66(22):2510–8.
- 57. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with hae-

Monografía

- matological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. Cochrane database Syst Rev. 2017;1:CD011305-CD011305. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298168/
- 58. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, Munsell MF, VonVille HM, Lairson DR, et al. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. Cancer Treat Rev. 2016;46:1–8.
- 59. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Blood Transfus. 2009;7(1):49–64. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2652237/
- 60. The American Society of Anesthesiologist. Practice guidelines for perioperative blood management: an update report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Perioperative Blood Management. Anesthesiology. 2015;122(2):241–75.
- 61. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. Anesth Analg. 2005;101(6):1858–61.
- 62. Uceda Torres ML, Rodríguez Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in Palliative Cancer Patients: A Review of the Literature. J Palliat Med. 2013;17(1):88–104. Disponible en: https://doi.org/10.1089/jpm.2013.0387
 - 63. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et

- al. Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Acta Haematol. 2016;136(1):23–42. Disponible en: http://www.karger.com/DOI/10.1159/000445163
- 64. Hoeks MPA, Kranenburg FJ, Middelburg RA, van Kraaij MGJ, Zwaginga J-J. Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2017;178(1):137–51. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14641
- 65. Ley de Voluntad Anticipada. Ley Nº 18.473. Publicada D.O. 21 Abr/009 Nº 27714. Montevideo: Poder Legistlativo, ROU, 2009.
- 66. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2017;377(22):2133–44. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711818
- 67. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2015;372(11):997–1008. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403612#t=article
- 68. Chan AW, de Gara CJ. An evidence-based approach to red blood cell transfusions in asymptomatically anaemic patients. Ann R Coll Surg Engl. 2015;97(8):556–62.
- 69. Nakamura RE, Vincent J-L, Fukushima JT,Pinheiro Almeida J de, Alves Franco R, Lee Park C, et al. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardio-

genic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;150(5):1314–20. Disponible en: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522315012696

- 70. Berro M, Barindelli P, Fraga ML, de la Torre C, Insagaray J, Rodríguez I. Resultados de la participación del Departamento de Medicina Transfusional sobre la indicación de sangre desplasmatizada durante el perioperatorio de cirugía cardíaca. Rev Médica del Uruguay (Internet). 2016;32(1):19–24. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100003&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v32n1/v32n1a03.pdf
- 71. Brunskill S, Millette S, Shokoohi A, Pulford E, Doree C, Murphy M, et al. Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(4).
- 72. Mao T, Gao F, Han J, Sun W, Guo W, Li Z, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for red blood cell transfusion after hip or knee surgery. Medicine (Baltimore). 2017;96(25):e7326. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484258/
- 73. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. Ann Thorac Surg. 2011;91(3):944–82. Disponible en: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497510028882
- 74. Norfolk D. Effective transfusion in obste-

- tric practice. En: Norfolk D. Handbook of Transfusion Medicine. 5th edition. United Kingdom: TSO; 2013. p 107.
- 75. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85842/1/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_spa.pdf?ua=1
- 76. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. N Engl J Med (Internet). 1999 Feb 11;340(6):409–17. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199902113400601#t=articleTop
- 77. Vamvakas E, Blajchman M. Transfusion-related mortality: The ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009;113(15):3406–17.
- 78. Norfolk D. Effective transfusion in obstetric practice. En: Norfolk D. Handbook of Transfusion Medicine. 5th edition. United Kingdom: TSO; 2013. p 109.
- 79. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto. OMS, 2014. http://apps.who.int/iris/bitstre am/10665/141472/1/9789243548500_spa. pdf
- 80. Mercier F, Van de Velde M. Major Obstetric Hemorrhage. Anesthesiology clinics. 2008;26(1):53-66
- 81. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000;14(1):1-18.

82. Rath WH. Postpartum hemorrhage – update on problems of definitions and diagnosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(5):421–8.

- 83. Padmanabhan A, Schwartz J, Spitalnik S. Transfusion therapy in postpartum hemorrhage. Semin Perin. 2009;33(2):124-7
- 84. Mitra B, Cameron PA, Gruen RL, Mori A, Fitzgerald M, Street A. The definition of massive transfusion in trauma: a critical variable in examining evidence for resuscitation. Eur J Emerg Med. 2011;18(3):137-42
- 85. Mhyre JM, Shilkrut A, Kuklina E V, Callaghan WM, Creanga AA, Kaminsky S, et al. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998-2007. Obstet Gynecol. 2013;122(6):1288–94. Disponible en: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4547558&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

- 86. Popovsky M, Robillard P, Schipperus M, Stainsby D, Tissot JD, Wiersum-Osselton J. Working Party on Haemovigilance International Haemovigilance Network. ISBT; 2011
- 87. Silva J, Abreu Cezario T, Toledo D, Dourado Magalhães D, Pinto M, Victoria L. Complications and prognosis of intraoperative blood transfusion. Rev Bras Anestesiol. 2008;58(5):454–61, 447–54.
- 88. Park K, Chandhok D. Transfusion-associated complications. Int Anesthesiol Clin. 2004;42(3):11-26.
- 89. Reglamento Técnico MERCOSUR de Medicina Transfusional. Decreto PE 385/00.Diario Oficial. Montevideo:IMPO, 2001.p. 22-40
- 90. Hendrickson J, Hillyer C. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. Anesth Analg. 2009;108(3):759–69.
- 91. Malagon A, Berges A, Bonifaz R, Bravo A, Guerra A, D'artote AL, et al. Guía para el uso clínico de la sangre. Asoc Mex Med Transfusional, 2007.

Hepatocarcinoma: Estudio epidemiológico en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016

Hepatocarcinoma: Epidemiological Study in the Polyclinic of Hepatology of the Pasteur Hospital Between 2007-2016

Valentina Berrutti¹, Denise Carrere¹, Valentina Faliú¹, Inés Gervaz¹, Elisa Graña¹, Nahiara Lequini¹ y Mercedes Perendones^{2*}

Resumen:

A nivel mundial, el hepatocarcinoma representa la quinta neoplasia en el sexo masculino y la novena en el sexo femenino. Uruguay no cuenta con estudios epidemiológicos previos, por lo cual el objetivo del presente es analizar la epidemiología del hepatocarcinoma en una población determinada. La muestra de estudio fue la población con diagnóstico de hepatocarcinoma asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre enero del 2007 y diciembre del 2016. Se relevaron las historias clínicas respetando las normativas éticas. El estudio contó con 20 pacientes con hepatocarcinoma. El sexo, predominante, fue el masculino y la media de presentación fue de 58±12,7 años. La etiología más frecuente fue la alcohólica. La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio A y B de la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer al momento del diagnóstico y la principal circunstancia diagnóstica fue el debut de la enfermedad. Todos los tratamientos se encuentran disponibles en nuestro medio. La distribución por edad y sexo de estos pacientes es concordante con la bibliografía internacional analizada. En nuestro medio predomina ampliamente la etiología alcohólica, a diferencia de lo que sucede a nivel mundial donde priman las infecciones por virus. Se destaca que el consumo de alcohol representa un problema de salud importante en Uruguay. La mayoría de los pacientes fueron captados en el debut de la enfermedad lo que demuestra que aún se llega tarde al diagnóstico, limitando las posibilidades terapéuticas.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor. Profesora agregada, Clínica médica "2", Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay.

^{*}Contacto: Mercedes Perendones. Correo electrónico: draperendones@vera.com.uy

Palabras clave:

Hepatocarcinoma, cirrosis, epidemiología, Hospital Pasteur, Uruguay.

Abstract:

At a global scale, the hepatocellular carcinoma represents the fifth neoplasm in males and the ninth in females. There are no previous epidemiological studies in Uruguay, therefore the objective of this study is to analyze epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma in a determined population.

The sample studied was the population with hepatocellular carcinoma diagnose assisted in the polyclinic of Hepatology of Hospital Pasteur in the period between January of 2007 and December of 2016. The patient's medical records were reviewed in accordance with the ethic normative. 20 patients with hepatocellular carcinoma were included in the study. The predominant sex was male and the median age of presentation was $58 \pm 12,7$ years. Alcohol was the main etiology. The majority of the patients were in stages A and B of Barcelona Clinic Liver Cancer at the time of the diagnosis. The leading circumstance of diagnosis was the debut of the disease. All the treatments were found available in our context. Sex and age distribution is congruent with the international bibliography analyzed.

In our country alcoholic etiology widely predominates, contrasting what happens at a global scale where viral infections prevail. It must be pointed out that alcohol consumption in Uruguay represents a major health problem. A high proportion of patients were recruited at the debut of the disease, meaning we are still having a late diagnosis, which limits the therapeutic possibilities.

Keywords:

Hepatocellular Carcinoma, Cirrhosis, Epidemiology, Hospital Pasteur, Uruguay.

Introducción

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor primario de hígado más frecuente, la quinta neoplasia en el sexo masculino y novena en el femenino a nivel mundial. Su mortalidad es muy elevada, causando en promedio entre 250.000 y un millón de muertes anuales, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Más del 90% de los HCC están asociados a cirrosis. En Uruguay se diagnostican 100 casos anuales de HCC. A nivel nacional existe una alta prevalencia de consumo de alcohol, siendo ésta una de las principales causas de cirrosis en pacientes con HCC junto con las hepatopatías crónicas por virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB) y la estea-

tosis hepática no alcohólica (NASH). Esta última se encuentra en ascenso por la alta prevalencia de obesidad y sobrepeso. La principal problemática de esta enfermedad es el diagnóstico tardío de la misma. Esto se da porque los pacientes se mantienen asintomáticos hasta etapas avanzadas de la enfermedad lo que explica su alta mortalidad. Se ha visto que el diagnóstico precoz conlleva una mayor sobrevida, ya que actualmente hay varios tratamientos pretendidamente curativos. Ante lo expuesto previamente, se destaca la importancia de conocer la epidemiología del HCC, para así poder realizar un buen control y seguimiento de los pacientes con hepatopatías crónicas. A su vez,

se destaca la relevancia de los métodos de screening (en éste caso la búsqueda activa de HCC en pacientes con hepatopatías crónicas) y su impacto en el diagnóstico de HCC⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Por todo lo mencionado anteriormente es que interesa estudiar la epidemiología de los pacientes con HCC, que son asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur.

Objetivos

Objetivo general

Determinar las características epidemiológicas de pacientes con hepatocarcinoma, asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur en el período 2007-2016.

Objetivos específicos

- Determinar la distribución del hepatocarcinoma por sexo
- Determinar distribución del hepatocarcinoma por edad
- Analizar la prevalencia de las distintas etiologías de la hepatopatía crónica como responsable del hepatocarcinoma: virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, alcohol, esteatosis hepática no alcohólica, otras.
- Evaluar las circunstancias del diagnóstico: debut de enfermedad o detección por búsqueda activa
- Analizar la distribución de los estadíos de la enfermedad en función a la circunstancia del diagnóstico
- Analizar los tratamientos que se realizaron
- Conocer la mortalidad de este grupo de pacientes

Metodología

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal, en el período comprendido entre el 1° de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre del 2016, inclusive.

Se consideró como población de estudio a los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que fueron asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur. El estudio incluyó en su muestra a todos los pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, asistidos en dicha policlínica en el período analizado.

La fuente de datos utilizada fue el archivo de historias clínicas de la policlínica, para la recolección de datos se realizó una revisión de historias clínicas, valorándose aquellas que tuvieran diagnóstico de HCC y se completó una base de datos previamente creada en Microsoft Office Excel 2007 que contenía las variables del estudio.

Para el análisis, no se utilizaron datos de identificación personal, siendo la muestra no identificable, anonimizada de acuerdo a las leyes vigentes en nuestro país (decreto 379/008) por lo que se resguardó, éticamente, el derecho a la confidencialidad. Este trabajo fue realizado después de la aprobación por parte del Comité de Bioética del Hospital Pasteur, el 22 de junio de 2017.

Las variables a relevar fueron sexo, edad, etiología, circunstancia del diagnóstico, estadío de la enfermedad al momento del diagnóstico (según el sistema de estadificación Barcelona Clinical Liver Cancer, BCLC), tratamiento recibido y mortalidad.

Las variables sexo, etiología y tratamiento realizado se catalogan como variables cualitativas medidas en escala nominal. La circunstancia del diagnóstico fue determinada como una variable cualitativa dicotómica medida en escala nominal, siendo 1-screening y 0-no screening, al igual que

la mortalidad, siendo 1-fallecido y 0-no fallecido. Por último, la variable estadío de la enfermedad y la variable edad son, respectivamente, variable cualitativa medida en escala ordinal y variable cuantitativa continua.

El análisis estadístico fue realizado en base a la distribución de frecuencias (rango, media, proporciones) y pruebas de significancia estadística (Test de chi cuadrado, test exacto de Fisher), según correspondiera, considerando estadísticamente significativo un valor p menor a 0,05. Como herramienta de análisis se utilizó el software EpiInfo 7.2.0.1

Resultados

Se analizaron 20 pacientes atendidos en la policlínica de hepatología del Hospital Pasteur con diagnóstico de hepatocarcinoma realizado durante el período comprendido entre enero 2007 a diciembre 2016.

Sexo

Del análisis de los datos obtenidos a partir de las historias clínicas surge que 17 pacientes eran de sexo masculino y 3 de sexo femenino, lo cual corresponde a una frecuencia relativa (FR) de 0,85 y 0,15 respectivamente.

Edad

En cuanto a la distribución etaria al momento del diagnóstico (Figura 1), el rango fue de 26 a 81 años. La media global es de $58 \pm$ años 12,7 años. Relacionando el sexo con la edad de diagnóstico se observa una media de 44 años en la mujer y 61 años en el hombre.

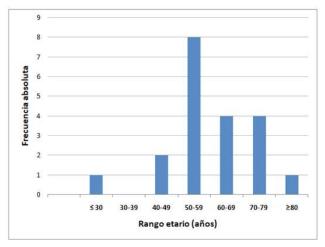


Figura 1. Distribución etaria del diagnóstico de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016

Fuente: elaboración propia

Etiología

Se observó que el alcohol fue la causa más frecuente dado que se presentó en 14/20 pacientes (FR 0,7). La segunda etiología encontrada en orden de frecuencia fue la infección por VHC, presente en 3/20 pacientes (FR 0,15). Existe asociación de VHC y alcohol en 1/20 pacientes (FR 0,05) siendo la única asociación encontrada. La presencia de NASH como causa de HCC sólo se detectó en 1/20 pacientes (FR 0,05). No se registraron casos de HCC por VHB. En 1/20 (FR 0,05) la etiología del HCC fue criptogenética (Figura 2).

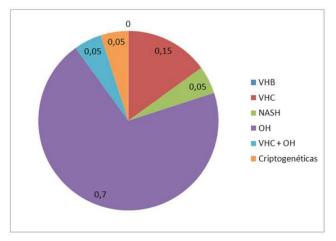


Figura 2. Distribución por etiología Fuente: elaboración propia

Circunstancia diagnóstica

En cuanto a la circunstancia diagnostica 14/20 pacientes (FR 0,7) se presentaron en el debut de la enfermedad, mientras que a 6/20 pacientes (FR 0,3) se diagnosticaron HCC mediante screening. (Figura 3).

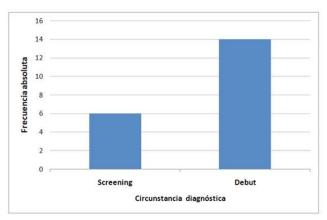


Figura 3. Distribución según circunstancia diagnóstica de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016 Fuente: elaboración propia

Estadío

Con respecto al estadio BCLC al momento diagnóstico (Figura 4) se observó que 8/20 pacientes (FR de 0,4) se encuentran en un estadío A. En estadio B se encontró la misma cantidad de pacientes, siendo esta de 8/20 pacientes. Mientras que en el estadio C y D se encuentran 3/20 pacientes (FR 0,15) y 1/20 pacientes (FR 0,05) respectivamente.

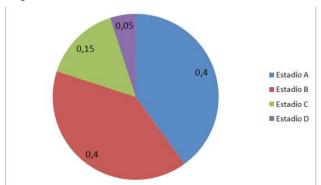


Figura 4. Distribución según estadío BCLC al diagnóstico de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016.

Fuente: elaboración propia

Tratamientos

La distribución de los tratamientos llevados a cabo en los pacientes analizados se presenta en la Figura 5.

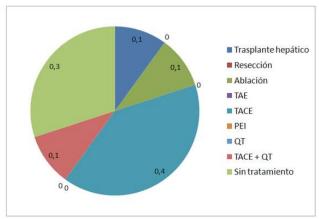


Figura 5. Distribución de tratamientos de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016

Fuente: elaboración propia

Discusión

A partir de los datos obtenidos durante el periodo analizado, se recabaron 20 pacientes con HCC.

La distribución por sexo muestra un predominio del sexo masculino en una relación 5:1 y la distribución por edad una media de presentación de 58 ± 12,7 años. Ambos datos concordantes con los expuestos en la bibliografía⁽³⁾⁽⁴⁾.

En cuanto a la etiología del HCC, el alcohol fue la causa más frecuente dado que se presentó en 14/20 pacientes (FR 0,7). Al analizar la bibliografía, surge que el consumo de alcohol ha dejado de ser la principal causa a nivel mundial y en consecuencia, las infecciones por VHB y VHC han cobrado relevancia situándose dentro de los primeros lugares a nivel internacional. Esta discordancia puede ser explicada por el alto consumo de alcohol que existe en la población uruguaya⁽¹²⁾. El mismo es considerado uno de los actuales problemas sanitarios del país y lograr su descenso es

una meta sanitaria nacional para el año 2020, al igual que sucedió con el tabaco años atrás. Para lograr tal objetivo se han planteado estrategias nacionales que apuntan a disminuir la accesibilidad y disponibilidad de las bebidas alcohólicas, reducir los daños ocasionados por los siniestros de tránsito relacionados con el consumo de alcohol y regularizar su publicidad y venta⁽²⁸⁾.

La segunda etiología encontrada en orden de frecuencia fue la infección por VHC, presente en 3/20 pacientes (FR 0,15). Dicho dato resulta de interés ya que sigue el comportamiento referido a nivel internacional.

Es necesario destacar la poca relevancia de esta etiología en nuestro estudio si lo comparamos con la etiología alcohólica. Creemos que esto puede ser debido, por un lado, a que en Uruguay se desconoce la incidencia real de esta infección (estimándose en 2%)⁽⁷⁾ y, por otro, que aún no ha transcurrido el tiempo necesario para el desarrollo del HCC por esta causa. Este último argumento surge del análisis de lo que ocurre actualmente en otras regiones, como por ejemplo en América del Norte. En ésta, predomina ampliamente el VHC como etiología del HCC y se considera que tiene relación con el pico de incidencia de infección por este virus, registrado entre los años 1950 y 1970 (generación de los "Baby Boomers"), debido al aumento de las conductas de riesgo en la población, tales como inyección parenteral, uso de drogas intravenosas, transfusiones, entre otras(6)(29). Existe asociación de VHC y alcohol en 1/20

Existé asóciación de VHC y alcohol en 1/20 pacientes (FR 0,05) siendo la única asociación encontrada.

En nuestro medio, el aumento de la incidencia del VHC podría estar relacionado con el alto consumo de alcohol. Una posible explicación a esto puede ser la relación existente entre el consumo de alcohol y las conductas de riesgo. Estas últimas se refieren al consumo problemático del alcohol, al consumo concomitante de otras drogas, a la práctica de relaciones sexuales sin protección y a su vinculación con enfermedades de trasmisión sexual como el VIH⁽³⁰⁾. Estas prácticas de riesgo podrían favorecer el aumento de la incidencia de VHC. La baja prevalencia obtenida a partir de los datos puede ser debido al bajo número de pacientes. En este caso donde encontramos la combinación de dichas etiologías cabe destacar que el HCC se presentó a una edad temprana, lo que puede ser explicado por la acción oncogénica sinérgica que ejerce la combinación de alcohol e infección por virus de hepatitis, tanto VHC como VHB⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

No se registraron casos de HCC por VHB. Esto puede estar relacionado con los distintos serotipos del VHB con distinto poder oncogénico y con diferente distribución a nivel mundial. Una posible explicación sería que nuestro país se encuentra en una zona geográfica con serotipos de VHB con bajo poder oncogénico. Esto explicaría su baja influencia en el HCC. Otro elemento que podría incidir es el desarrollo de la vacunación de VHB en nuestro medio que en un principio estuvo indicada para varios grupos de riesgo y desde 1999 pasó a integrar el plan de vacunación obligatoria, por lo que la incidencia seguramente sea menor que en otros países, incluidos los de la región.

La presencia de NASH como causa de HCC sólo se detectó en 1/20 pacientes (FR 0,05) lo cual es concordante con los datos internacionales. Si bien la NASH es una enfermedad en aumento, con un incremento entre 2 y 4 veces en las últimas décadas, la baja incidencia como causa de HCC podría explicarse porque aún no ha transcurrido el tiempo necesario para el desarrollo de dicho carcinoma. Otra explicación podría ser que, el alto consumo de alcohol en nuestro medio, fuese

responsable del mayor número de esteatosis de etiología alcohólica respecto a las esteatosis de etiologías no alcohólicas.

En 1/20 pacientes (FR 0,05) la etiología del HCC fue criptogenética, habiendo llegado a dicha causa luego de descartar las demás. Es de importancia destacar que se trataba de un caso atípico, tanto por su etiología que no responde a las más frecuentes, como por presentarse en una paciente de sexo femenino y de corta edad (25 años).

En el marco de la circunstancia diagnóstica se constató que sólo 6/20 pacientes (FR de 0,30) se encontraban en seguimiento con métodos de screening. En los restantes 14 pacientes (FR de 0,70) el diagnóstico surge en el momento en que se diagnostica la cirrosis, correspondiendo al debut de la misma. Esto demuestra que se sigue diagnosticando tarde, en la mayor cantidad de pacientes, tanto la cirrosis como el HCC. Este problema es multicausal, en lo que compete al paciente, la pertenencia a contextos socioeconómicos vulnerables es un factor de riesgo para la falta de adherencia al sistema de salud, como en el caso de nuestra población de estudio. Asimismo, la estructura del sistema de salud profundiza los problemas de diagnóstico. Esto se da por los largos tiempos de espera para realizarse los estudios, falta de comunicación continua y permanente con el paciente para concretar de manera semestral controles en salud y explicar inadecuadamente al paciente la importancia del screening en el pronóstico de su enfermedad⁽³¹⁾.

En cuanto al estadío BCLC al momento diagnóstico se observó que 8/20 pacientes (FR de 0,4) se encuentran en un estadío A.

Al vincular el estadío con la circunstancia diagnóstica no encontramos una asociación estadísticamente significativa. Este resultado discrepa con la bibliografía, que demuestra que con programas de screening, llevados a cabo correctamente, se ha visto un diagnóstico en etapas precoces de la enfermedad⁽²⁰⁾⁽³²⁾⁽³³⁾. El fallo en el screening se ha relacionado con tumores más avanzados en hasta un tercio de los pacientes; demostrando la relación del screening con el estadío al diagnóstico⁽³⁴⁾. Esta desigualdad se puede deber al bajo número de pacientes que contamos para el estudio y que la mayoría (14/20) fueron detectados como debut.

En lo que refiere a los tratamientos queda demostrado que en Uruguay y en Salud Pública se encuentran disponibles los mismos recursos terapéuticos que a nivel mundial.

Se vio que el más utilizado es el TACE en 8/20 pacientes (FR de 0,4). Este se utiliza en pacientes en estadíos avanzados como tratamiento paliativo y como recurso para poder realizar un trasplante hepático en aquellos pacientes que se encuentran en lista de espera, evitando su progresión y también para lograr un *downstaging* en pacientes que no cumplen con los criterios de Milán⁽¹⁸⁾⁽³⁵⁾.

En dos casos se combinó TACE con Sorafenib. Varios metaanálisis han demostrado que dicha combinación promueve un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad pero es cuestionable su efecto sobre la sobrevida de los pacientes(36).

En cuanto a los tratamientos pretendidamente curativos, el trasplante se llevó a cabo en 2/20 pacientes (FR de 0,1). Si bien existe la posibilidad de realizar trasplantes hepáticos en Uruguay, siendo uno de los países de América Latina con mayor tasa de trasplantes per cápita (5,5 por millón de habitantes)⁽³⁷⁾, su aplicación se ve afectada por varios factores. Entre ellos se destaca el diagnóstico en estadíos avanzados de la cirrosis y el HCC (colocando al paciente por fuera de los criterios de Milán para trasplante), la baja tasa de donantes, y de la mano con este punto, el avance de la enfermedad mientras se está en la lista de espera.

Dentro de las terapias ablativas la RFA (Radiofrequency Ablation) se utilizó en 2/20 pacientes (FR de 0,1) mientras que el PEI (Percutaneous Ethanol Injection) no se utilizó; lo que concuerda con la bibliografía ya que el uso del PEI ha disminuido gracias a que la RFA ha demostrado mejores resultados y menos morbilidad⁽¹⁹⁾. La RFA, junto al TACE (Transarterial chemoembolization), es de los tratamientos de elección para el downstaging y para disminuir la progresión de la enfermedad en vistas al trasplante⁽¹⁸⁾. No se realizó ninguna resección hepática, esto puede estar relacionado con que los pacientes estudiados presentaron cirrosis y la resección no es de elección en estos casos, ya que se deja parénquima dañado con muy alta probabilidad de transformación maligna y, además, al estar trabajando sobre un hígado que tiene su función alterada, resecando parte del mismo se puede provocar una insuficiencia hepática mayor.

De los pacientes captados, 9/20 fallecieron durante el período analizado (FR de 0,55). La elevada mortalidad se debe principalmente al diagnóstico tardío de esta enfermedad, consecuencia de que en la mayoría de los casos permanece asintomática hasta etapas avanzadas, convirtiéndolos en tumores de pésimo pronóstico. Por esta razón es que se justifica la búsqueda activa en pacientes con alto riesgo de desarrollar HCC, teniendo como objetivo la captación en estadios precoces de la enfermedad. La evidencia sugiere que se observa un aumento en la sobrevida a 5 años, que va de 0% en pacientes sin seguimiento a un 30-40% en aquellos con screening semestral⁽³³⁾.

Al relacionar el estadío BCLC al diagnóstico con la mortalidad no se halló una relación estadísticamente significativa entre estos dos parámetros, en contraste con la bibliografía que indica que a menor estadío al diagnóstico se cuenta con más posibilidades terapéuticas, incluidas las

pretendidamente curativas⁽³⁸⁾. No haber podido demostrar estadísticamente dicha relación puede deberse al bajo número de pacientes que se analizaron en el trabajo.

Conclusiones

- Sexo preponderante: Masculino.
- Edad prevalente: Rango etario entre 50 y 59 años.
- Etiología más frecuente: Alcohólica.
- Forma de presentación: Debut de la enfermedad.
- Estadio BCLC predominantes: Estadios A
 y B se presentan con igual frecuencia.
- Tratamiento: Todos son posibles en nuestro medio.
- Mortalidad: Elevada.

Agradecimientos

En primer lugar agradecemos a nuestra tutora Prof. Agda. Dra. Mercedes Perendones Paseyro por el apoyo que recibimos de su parte, quien pese a sus compromisos supo mantenerse presente a lo largo de la elaboración de éste trabajo.

Damos las gracias también a la Dirección del Hospital Pasteur por habernos permitido el desarrollo de nuestra investigación, al personal de archivos médicos del Hospital Pasteur y a Adriana Lazo secretaria de la Clínica Médica 2 del Hospital Pasteur, por su apoyo y colaboración en el procesamiento y análisis de datos.

Por otro lado, se agradece a los docentes del Departamento de metodología científica y Departamento de bioética por la ayuda recibida en la confección del manuscrito y por enriquecer, con sus aportes, la presentación de esta producción.

Referencias

- WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. International agency for research on cancer, WHO. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/liver-new.asp
- 2. Menéndez J, Valverde M, Mainardi V, Scalone P, Rocca A, Gerona S. Diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma: puesta a punto del tema del internista. ArchMed Interna. 2014;36(2):60–7.
- 3. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. MedClin (Barc). 2007;128(19):741–8.
- 4. Bilbao Aguirre I,Lázaro Fernández JL, CastellsFuste L, Charco Torras R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. Jano. 2010;49–59.
- 5. Botero Toro A, Londono Sanín M, Navas Navas MC. Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. Iatreia. 2007;20(1):64–73.
- Farreras P, Valenti Y, Rozman C. Medicina interna. 17th ed. Barcelona: Elsevier, 2012. p. 314-319-348
- Villamil A. En: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado Consenso Argentino de Hepatocarcinoma;
 2015 Oct 16 - 17. Asociación Médica Argentina, Av. Santa Fé 1171 – CABA.CABA: AAEEH, 2015.
- 8. Rodríguez de Lope C, Forner A, Reig M, Briux J. Carcinoma Hepatocelular. In: Montoro M, García Pagán JC, ed. Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica [Internet]. 2a ed. Barce: Jarpyo Editores, 2012. p. 973–86.

- 9. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B [Internet]. OMS centro de prensa. 2017 [cited 2017 Oct 4]. Availablefrom: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/
- 10. Di Bisceglie A. Hepatitis B And Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. 2009;49(5Suppl):56–60.
- 11. Colina R, MogdasyMC, Cristina J, Uriarte MR. Caracterización molecular del virus de la hepatitis C en Montevideo-Uruguay. Rev Médica Uruguaya. 2002;18:76–82.
- 12. Organización Panamericana de la Salud. Informe de situación regional sobre el alcohol y la salud en las Américas. Washington DC: OPS; 2015. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/hand-le/123456789/7708/9789275318553_esp. pdf
- 13. Ramírez J, Keuroglian L, Suárez H. VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. (Montevideo): JND, 2016.
- 14. Mcglynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. ClinLiverDis. 2015;19(2):223–38.
- 15. Botta DC, Perendones DM, Nuñez M, Nieto G, Levratto M, Fuentes L, et al.Enfermedad hepática grasa no alcohólica. Tendencias en Medicina. 2016;25(49):159-168
- 16. Schulz PO, Ferreira FG, NascimentoMdF, Vieira A, Ribeiro MA, David AI, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and liver cancer. World J Gastroenterol. 2015;21(3):913–8.

- Parrilla P, Lnada García J. Cirugía AEC: Manual de la Asociación Española de Cirujanos.
 2a ed. Madrid: Panamericana, 2010. 657-664 p.
- Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. Med [Internet]. 2016;12(12):683–92.
 Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.05.022
- 19. Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? World J Exp Med. 2016;6(1):21-36.
- 20. Ingle PV, Samsudin SZ, Chan PQ, Ng MK, Heng LX, Yap SC, et al. Development and novel therapeutics in hepatocellular carcinoma: a review. TherClin Risk Manag. 2016;12:445–55.
- 21. Gosalia AJ, Martin P, Jones PD. Advances and Future Directions in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma.GastroenterolHepatol (N.Y). 2017;13(7):398–410.
- 22. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10064):56–66.
- 23. National Cancer Institute. Regorafenib es ahora el primer fármaco aprobado por la FDA para cáncer de hígado en casi una década [Internet]. NCI, 2017 [cited 2017 Oct 2].
- 24. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Vacunaciones [Internet]. MSP, 2013 [cited 2017 Oct 4]. Available from: http://www.msp.gub.uy/publicación/programa-nacional-de-vacunaciones
- 25. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. J ClinGastroenterol. 2013;47(Suppl):1–10.

- 26. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(48):18131–50.
- 27. Kazelian L. Enfermedades autoinmunes que condicionan la enfermedad coronaria en la mujer. Rev Argent Cardiol. 2013;81(4):353–7.
- 28. Falfán Valencia R. MHC: Polimorfismos Genéticos en autoinmunidad. Rev del Inst-Nac Enfermedades Respir. 2004;17(2):126–34.
- 29. Ministerio de Salud Pública. Objetivos Sanitarios Nacionales 2020 [Internet]. MSP, 2015. Availablefrom: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/ObjetivosSanitarios_web %281%29.pdf
- 30. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. ClinMicrobiol Infect. 2011;17(2):107–15.
- 31. Rehm J. The Risks Associated with Alcohol use and and Alcoholism. Alcohol Res Heal [Internet]. 2011;34(2):135–43. Available from: https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh342/135-143.htm
- 32. El-serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? TherapAdvGastroenterol. 2011;4(1):5–10.
- 33. Giannini EG, Cucchetti A, Erroi V, Garuti F, Odaldi F, Trevisani F. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: How best to do it? World J Gastroenterol. 2013;19(47):8808–21.
- 34. Meer S Van, Man RA De, Siersema PD, Erpecum KJ Van. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: Evidence and controversies. World J Gastroenterol. 2013;19(40):6744–56.

- 35. Singal A, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of Hepatocellular Carcinoma at Advanced Stages Among Patients in the HALT-C Trial: where did surveillance fail? Am J Gastroenterol. 2013;108(3):425–32.
- 36. Orlacchio A, Chegai F, Merolla S, Francioso S, Giudice C Del, Tisone G, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside up-to-seven criteria: Strategies using degradable starch microspheres transcatheter arterial chemo-embolization. World J Hepatol. 2015;7(12):1694–700.
- 37. Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, et al. Combination Therapy of Sorafenib and TACE for UnresectableHCC: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos. 2014;9(3):1–8.
- 38. Salvalaggio PR, Caicedo JC, Albuquerque LC De, Contreras A, Garcia VD, Felga GE, et al. Liver Transplantation in Latin America: The state of the art and future trends. Transplantation [Internet]. 2014;98(3):241–6. Available from: http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2014/08150/Liver_Transplantation_in _Latin_America___The.3.aspx
- 39. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. EmergingTrends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Mortality. Hepatology. 2015;61(1):191–9.

Incidencia de infección del sitio quirúrgico en pacientes operados en el Hospital Pasteur (Montevideo), julio-agosto 2017

Incidence of Surgical Site Infection in Patients who Underwent Surgery at Hospital Pasteur (Montevideo), July-August 2017

Martina Bañales¹, Diego Castro¹, Sabrina Della Mea¹, Isabel Larre Borges¹, Josefina Mora¹, Manuel Soneira¹ y Alejandra Liz^{2*}

Resumen:

Las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) son una complicación frecuente en cirugía general. Generan múltiples problemas para el paciente y aumentan los costos en salud. Existe una carencia de datos a nivel nacional sobre dicha patología. El objetivo general del estudio fue determinar la incidencia de infecciones tipo I y II de la clasificación del Centers for Disease Control and Prevention en pacientes postoperatorios de cirugía abdominal y vascular periférica internados en el Hospital Pasteur, entre julio y agosto de 2017. Los objetivos específicos fueron identificar los factores de riesgo, determinar los gérmenes más prevalentes, frecuencia de tratamiento con drenaje o antibioticoterapia y el tiempo medio entre la cirugía y el diagnóstico de ISQ. Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo que incluyó a 99 pacientes. Se analizaron los datos utilizando regresión logística simple y múltiple mediante el software "R project". La incidencia de infecciones fue de 11,11%. Diabetes mellitus (D.M.), estadía en CTI e institucionalización fueron factores de riesgo. La cirugía sucia se vinculó en forma liminal con la aparición de ISQ; la cirugía laparoscópica fue un factor protector. El microorganismo predominante fue E. Coli (42,85%), seguido de cultivos polimicrobianos (28,57%), Klebsiella Pneumoniae (14,28%) y Bacilos Gram Negativos no especificados (14,28%). En 36,6% de los pacientes infectados se administraron antibióticos, mientras que el 81,81% requirió drenaje. El tiempo medio entre la cirugía y la infección fue de 15,45 días. Se concluye que estos resultados deben ser considerados para la realización de investigaciones más exhaustivas y elaboración de protocolos pre y perioperatorios.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor. Clínica Quirúrgica 1, Hospital Pasteur, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

^{*}Contacto: Alejandra Liz. Correo electrónico: alejandraliz@montevideo.com.uy

Palabras clave:

Infección de sitio quirúrgico, ISQ, cirugía abdominal, cirugía vascular periférica, factores de riesgo, bacteriología.

Abstract:

Surgical site infections (SSI) are a common postoperative complication in general surgery, affecting patients prognosis and increasing health care costs. There is a lack of national data about this complication. The aim of this study was to determine the incidence of type I and II infections according to the Centers for Disease Control and Prevention classification, in patients admitted in Hospital Pasteur who underwent abdominal or peripheral vascular surgery between July and August 2017. The specific objectives were to identify risk factors, determine most prevalent germs, treatment strategies applied (drainage or antibiotics) and delay between surgery and diagnosis of infection. A longitudinal, observational and prospective study was performed including 99 patients. Multiple and simple logistic regression models were used to analyze the data with R Project software. The incidence of surgical site infections was 11,11%. Diabetes Mellitus, ICU stay and institutionalization were significant risk factors. Dirty surgical wounds showed a liminal association with SSI. Laparoscopic surgery was a protective factor. E. Coli was the main germ found (42,85%), followed by polymicrobial isolation (28,57%), Klebsiella Pneumoniae (14,28%) and Gram-Negative Bacilli (14,28%). Antibiotics were administered in 36,36% of infected patients, while drainage was required in 81,81%. The mean time between surgery and infection diagnosis was 15,45 days. It is concluded that the results may provide orientation for further investigation and elaboration of pre and perioperative protocols.

Keywords:

Surgical Site Infection, SSI, Abdominal Surgery, Peripheral Vascular Surgery, Risk Factors, Bacteriology.

Introducción

Las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) son una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes en cirugía general. En Uruguay, datos del Ministerio de Salud Pública del año 2011 informan una incidencia de ISQ de un 2,2%⁽¹⁾. En Estados Unidos es la segunda infección nosocomial más frecuente luego de las infecciones del tracto urinario⁽²⁾, causando entre un 15% y un 18% de todas las infecciones en los pacientes hospitalizados, así como un 38% en los pacientes quirúrgicos⁽³⁾.

Las ISQ generan múltiples problemas para el paciente, destacando complicaciones graves de la infección, necesidad de tratamientos más invasivos y prolongación de la estancia hospitalaria. Esto genera un aumento en la morbimortalidad, condicionando el pronóstico del paciente⁽⁴⁾.

A su vez, la carga económica de las ISQ es considerable, siendo la más costosa de las infecciones nosocomiales. El incremento en los costos está dado por un aumento en la duración de la estadía hospitalaria, visitas a emergencia y reingresos al hospital⁽⁵⁾.

Uruguay cuenta con escasas publicaciones acerca de la incidencia de ISQ, existiendo un estudio en pacientes urológicos⁽¹⁾ y un informe del Ministerio de Salud publicado en el año 2014⁽⁶⁾. Esto refleja una carencia de datos nacionales en esta área, tanto de su incidencia como de sus factores de riesgo asociados y el perfil bacteriológico involucrado.

Considerando que las ISQ continúan siendo un desafío para el cuidado de la salud, es necesario ampliar el conocimiento en esta temática para poder elaborar protocolos que permitan reducir la incidencia de esta patología y minimizar la morbimortalidad que conlleva⁽⁴⁾. El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de infección del sitio quirúrgico tipo I y II de la clasificación del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en pacientes post operatorios de cirugía abdominal y vascular periférica internados en la Clínica Quirúrgica 1, Hospital Pasteur, en el periodo comprendido entre julio-agosto 2017.

Se definieron como objetivos específicos:

- Identificar los factores de riesgo tanto del paciente como de la cirugía: edad, obesidad, inmunosupresión, diabetes mellitus, tabaquismo, estado nutricional, internación previa y/o pacientes institucionalizados, tratamiento antibiótico previo, cirugía de urgencia/coordinación, ingreso a centros de terapia intensiva (CTI), tipo de cirugía, duración de la misma y riesgo quirúrgico según la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA).
- Determinar los gérmenes más prevalentes.
- Determinar la frecuencia de tratamiento con drenaje o antibioticoterapia.
- Determinar el tiempo medio entre la realización de la cirugía y el diagnóstico de infección del sitio quirúrgico.

Material y Métodos

Tipo de estudio y diseño general

Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo en el que se analizó la incidencia de ISQ en el servicio de cirugía del Hospital Pasteur, entre julio y agosto del 2017.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 15 años internados en las salas de cirugía general del Hospital Pasteur que cursaron el postoperatorio de cirugías abdominales y vasculares periféricas en el período mencionado y que hayan aceptado participar de la investigación, firmando el consentimiento informado. Se tuvieron en cuenta solamente las ISQ tipo I y II de la CDC.

Se excluyeron a aquellos pacientes sometidos a cirugías vasculares de exéresis; procedimientos percutáneos puros; a los que se encontraban internados en salas de medicina interna, urología o CTI; a los que presentaron ISQ grado III; a pacientes que se rehusaron a participar o incapacitados para firmar el consentimiento informado.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos (Dec. N° 379/008)⁽⁷⁾

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Pasteur. Se entregó a todos los pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión, un formulario de consentimiento informado explicando lo relevante de la investigación y el amparo ético de la misma. Los participantes firmaron dicho documento expresando su voluntad y consentimiento de participar en la investigación.

Recolección y procesamiento de datos

La recolección de datos se realizó a través de la observación de los sitios quirúrgicos en los días posteriores a la intervención, utilizando como instrumento de recolección una Tabla de Registro de Datos con las variables a considerar.

Se utilizó un modelo de Regresión Logística simple y múltiple para evaluar la asociación de cada factor de riesgo en forma individual y combinada. El software utilizado para el procesamiento de datos fue R Project, programa de libre acceso.

Resultados

Durante el periodo estudiado (julio-agosto de 2017), se entrevistaron 102 pacientes, de los cuales 99 se incluyeron en el estudio al aceptar participar en el mismo mediante la firma del consentimiento informado. Los tres restantes se negaron a participar.

Dentro de las variables dependientes de las características de los pacientes, la media de la edad de los participantes fue de 52,71 años. Del total, 21 eran diabéticos (21,21%), 17 poseían inmunosupresión (17,17%), 4 habían sido rasurados previamente al acto quirúrgico (4,04%), 47 eran tabaquistas (47,47%), 17 recibieron antibioticoterapia previa (17,17%), 5 estaban previamente institucionalizados (5,05%) y 10 requirieron internación en CTI luego del acto quirúrgico (10,10%). De los pacientes catalogados por el servicio de anestesia, 10 fueron ASA I (10,10%), 57 fueron ASA II (57,58%), 30 como ASA III (30,30%) y 2 como ASA IV (2; 02%). (Ver Tabla 1)

En lo que respecta al acto quirúrgico, 30 cirugías fueron catalogadas como limpias (30,30%), 35 como limpias-contaminadas (35,35%), 22 como contaminadas (22,22%), 9 como sucias (9,1%) y de 3 cirugías no se dispone de los datos. De los procedimientos 46 fueron cirugías abiertas (46, 46%), 49 laparoscópicas (49,5%), 3 endovasculares (3,03%) y no se dispone de los datos de una (0,1%) cirugía. Se realizaron 38 cirugías de coordinación (38,38%), 60 de urgencia (60,60%) y no se dispone de los datos de una cirugía (1,01%). Con respecto a la categoría de cirugía, 7 de ellas fueron de la esfera gastroduodenal (7,08%), 35 de delgado-colon (35,35%), 35 hepatobiliares (35,35%), 10 de pared (10,10%) y 12 vasculares (12,12%). Del total de cirugías, 23 requirieron drenaje (23,23%). (Ver Tabla 1)

La incidencia de infección del sitio quirúrgico tipo I y II en este estudio fue de 11,11%, ya que 11 de los 99 participantes desarrollaron ISQ.

En el análisis de regresión logística simple univariado, 4 de las variables mostraron tener una relación significativa con la aparición de ISQ. En primer lugar 5 de los 11 pacientes que desarrollaron ISQ tenían DM como comorbilidad (45,5%), 3 de ellos eran pacientes que previo al acto quirúrgico estaban institucionalizados (27,27%) y 5 pacientes requirieron internación en CTI en el postoperatorio inmediato (45,5%).

La cirugía laparoscópica mostró menor incidencia de ISQ, ya que tan solo 2 se infectaron (18,2%). Los resultados se muestran en la Tabla 2 y se ilustran en las Figuras 1 a 5.

Tabla 1. Características de la muestra poblacional

	CATEGORÍA	TOT	TAL (99)	ISQ	+(11)	ISQ -	(88)
VARIABLE		N	%	N	%	N	%
DM	Si	21	21,21	5	45,45	16	18,18
	No	78	78,79	6	54,55	72	81,82
INMUNOCOMPROMISO	Si	17	17,17	3	27,27	14	15,91
	No	82	82,83	8	72,73	74	84,09
RASURADO	Si	4	4,04	0	0	4	4,55
	No	95	95,96	11	100	84	95,45
TABACO	Si	47	47,47	5	45,45	41	46,59
	No	52	52,53	6	54,55	47	53,41
ASA	ASA I	10	10,1	1	9,09	9	10,23
	ASA II	57	57,58	6	54,55	51	57,95
	ASA III	30	30,3	3	27,27	27	30,68
	ASA IV	2	2,02	1	9,09	1	1,14
TRATAMIENTO							
ANTIBIÓTICO PREVIO	Si	17	17,17	1	9,09	16	18,18
	No	82	82,83	10	90,91	72	81,82
INSTITUCIONALIZADO	Si	5	5,05	3	27,27	2	2,27
	No	94	94,95	8	72,73	86	97,73
CTI	Si	10	10,1	5	45,45	5	5,68
	No	89	89,9	6	54,55	83	94,32
TIPO DE CIRUGÍA*	Limpia	30	30,3	3	27,27	27	30,68
	Limpia-Contami- nada	35	35,35	4	36,36	31	35,23
	Contaminada	22	22,22	1	9,09	21	23,86
	Sucia	9	9,1	3	27,27	6	6,82
TIPO DE PROCEDIMIENTO *							
	Abierta	46	46,47	9	81,82	37	42,05
	Laparoscópica	49	49,5	1	9,09	48	54,55
	Endovascular	3	3,03	0	0	3	3,41
OPORTUNIDAD *	Urgencia	60	60,61	6	54,55	54	61,36
	Coordinación	38	38,39	5	45,45	33	37,50
DRENAJE	Si	23	23,23%	4	36,36	19	21,59
	No	76	76,76%	7	63,64	69	78,41
CATEGORÍA	Delgado-Colon	35	35,35	6	54,55	29	32,95
	Gastro-Duodeno	7	7,07	0	0,00	7	7,95
	Hepatobiliar	35	35,35	2	18,18	33	37,50
	Pared	10	10,1	1	9,09	9	10,23
	Vascular	12	12,12	2	18,18	10	11,36

^{*} No se disponen datos de algunos pacientes por dificultades metodológicas.

ISQ +: presencia de ISQ. ISQ -: ausencia de ISQ

Se excluyeron las variables continuas no categorizadas.

Tabla 2. Regresión logística simple

VARIABLE	CATEGORÍA	ESTIMADO	EE	VALOR P
EDAD		0,002206	0,016476	0,8935
DM	Si	1,3218	0,6656	0,0471
	No			
INMUNOCOM- PROMISO	Si	0,6842	0,7371	0,353
	No			
RASURADO	Si	-15,5331	1978,0902	0,994
	No			
TABACO	Si	0,3189	0,6421	0,619
	No			

EE: Error Estándar. ATB: Antibiótico



Figura 1. Relación ISQ y DM Fuente: elaboración propia

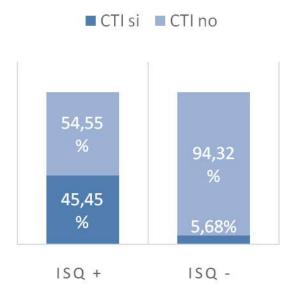


Figura 2. Relación ISQ y CTI Fuente: elaboración propia



Figura 3. Relación ISQ y paciente institucionalizado Fuente: Elaboración propia



Figura 4. Relación ISQ y tipo de procedimiento Fuente: Elaboración propia

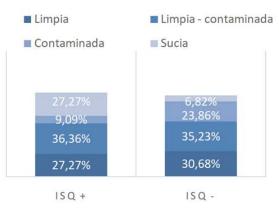


Figura 5. Relación ISQ y tipo de cirugía

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3. Regresión logística múltiple

VARIABLE	CATEGORÍA	ESTIMADO	EE	VALOR P
VARIABLE				
DM	Sí	0,9756	0,8497	0,250927
	No			
INSTITUCIONA- LIZADO	Sí	2,5429	1,6014	0,112306
	No			
CTI	Sí	1,6177	0,9896	0,102117
	No			
TIPO DE PROCE- DIMIENTO	Abierta			
	Laparoscópica	-1,911	1,2421	0,125885
	Endovascular	-16,01627	2156,2175	0,994056

EE: Error Estándar

De las 11 cirugías que presentaron ISQ, en 7 de ellas se logró obtener cultivo microbiano (63,63%). De los 7 cultivos obtenidos, predominó el desarrollo de E. Coli ya que se aisló en 3 casos (42,85%), correspondiendo el resto a Klebsiella Pneumoniae con un caso (14,28%), otro a Bacilos Gram Negativos (14,28%) y 2 fueron informados como polimicrobianos (28,57%).

Cuatro de los 11 pacientes infectados requirieron tratamiento antibiótico (36,36%). La mayoría, 9 de 11, se resolvieron con debridamiento (81,81%).

Con respecto al tiempo entre la cirugía y la aparición de ISQ, el promedio fue de 15,45 días (DE = 15,57).

Discusión

Las infecciones del sitio quirúrgico son una de las principales complicaciones postoperatorias, aumentando la morbimortalidad de los pacientes. Generan una serie de efectos negativos, tanto para el paciente, como para el hospital y la sociedad.

Los factores que mostraron asociación signifi-

cativa en el análisis univariado fueron incluidos

en el análisis de regresión logística multivariado. Los resultados se presentan en la Tabla 3. En este análisis ninguno mostró tener un valor predictor

independiente para ISQ.

Según la Asociación Española de Cirugía (AEC) existen 5 clases de factores de riesgo. Dentro de la categoría de riesgos inherentes al paciente se encuentran: edad, obesidad, malnutrición, comorbilidades (diabetes, EPOC, anemia, neoplasias, desnutrición, cirrosis, etc.), inmunosupresión (tratamiento con corticoides o inmunosupresores,

quimioterapia), politraumatizados, quemaduras extensas, shock y hemorragias severas⁽⁸⁾. A modo de ejemplo, resultados de un estudio realizado por Aga Emil et al. (2015) muestran que dentro de los pacientes que presentaron ISQ el 49,3% eran pacientes mayores a 60 años, el 6,3% tenían un estado de malnutrición, el 21,9% presentaba diabetes, el 4,6% EPOC, el 18,2% eran actuales tabaquistas y el 4,6% ex-tabaquistas⁽²⁾. En un estudio de cohortes realizado en 2011, se concluyó que el consumo de cigarrillo en el último mes previo a la cirugía fue un factor significativo⁽⁹⁾.

Entre los factores de riesgo propios de la intervención se destacan la duración, cirugías de urgencia, clasificación del tipo de herida, el quirófano, la vía de abordaje (procedimientos convencionales vs. mini-invasivos), colocación de catéteres, implantación de prótesis, material de sutura, necesidad de transfusión y cantidad de sangre transfundida.

Los factores de riesgo causados por la hospitalización son: estadía preoperatoria prolongada, salas con elevado número de enfermos, alta frecuencia de visitas, falta de aislamiento de los enfermos con infecciones importantes y asepsia inadecuada o insuficiente en la realización de las curaciones. Como ejemplo se tomaron los resultados de una revisión sistemática realizada por Ahmed et al. (2016), donde se encontró que una estadía preoperatoria prolongada aumenta significativamente el riesgo de adquirir ISQ⁽⁴⁾.

Con respecto a la técnica quirúrgica los factores de riesgo son: el cirujano, la falta de asepsia estricta, disección extensa, hemostasia incorrecta, isquemia e hipoxia de los tejidos, presencia de cuerpos extraños, presencia de espacios muertos y colocación de drenajes.

Como última categoría de factores de riesgo, la AEC resalta los factores bacterianos: número de gérmenes y sus respectivas virulencias.

Por otra parte, las ISQ se clasifican según la profundidad en tres tipos de acuerdo a la clasificación del CDC⁽¹⁰⁾. La ISQ grado I es una infección superficial, la grado II es una infección profunda y la grado III es una infección órgano espacio.

A pesar de las diferentes medidas que hoy se aplican para prevenir las ISQ, estas siguen siendo una complicación frecuente en los servicios de cirugía (aproximadamente 1 de cada 5 pacientes sometidos a cirugías abdominales)⁽⁸⁾.

Hasta el momento, en Uruguay solo existe un informe del MSP sobre la incidencia de las ISQ en un servicio de cirugía general⁽¹¹⁾. Sin embargo no se aportan datos sobre los factores de riesgo asociados y el perfil bacteriológico. El objetivo del presente estudio es aportar dicha información para contar con datos nacionales y así poder elaborar medidas preventivas que se adecúen a la epidemiología local.

Los resultados indicaron una incidencia de 11,11%. Estos hallazgos son diferentes de los informados por otros estudios de la región. En México se describió una incidencia de 5,5%⁽¹²⁾, en Venezuela 21,1%⁽¹³⁾ y en Colombia 1,84%⁽³⁾. Un estudio realizado por el Ministerio de Salud Pública en Uruguay demostró una incidencia de 2,87%⁽¹⁴⁾, lo cual puede ser explicado porque sólo fueron incluidas en el estudio cirugías limpias. En otro estudio que incluyó 30 países de 4 continentes se evidenció una incidencia de ISQ de 2,9%⁽¹⁵⁾. Una revisión sistemática que estudió la incidencia y los factores de riesgo para ISQ encontró una incidencia global de 3,7%⁽⁴⁾. Por otra parte, la actualización de las guías del American College of Surgeons and Surgical Infection Society (2016) estiman una incidencia de 2-5%⁽⁵⁾. Existen también publicaciones con una mayor incidencia de ISQ que la demostrada en este trabajo. Este es el caso de Israel, donde un estudio

prospectivo evidenció una incidencia de ISQ de 22,2%⁽²⁾, similar a la de los países de Latinoamérica. En Etiopía un estudio prospectivo observacional arrojó resultados similares, demostrando una incidencia del 19,1⁽¹⁶⁾.

Estas variaciones pueden ser explicadas por la mayor o menor duración de los estudios, número de pacientes, diferencias en los criterios para definir ISQ y el tiempo de seguimiento después del alta. Otra de las causas que explican una menor incidencia en la mayoría de los estudios es que éstos incluyen no sólo cirugías abdominales y vasculares, sino también otros sitios quirúrgicos que han demostrado una menor incidencia de infección, tales como cuello, tórax, cirugía urológica, drenajes percutáneos, entre otros. Creemos que la exclusión expresa de estos subgrupos en nuestra investigación puede haber contribuido a sobreestimar la incidencia de ISQ en este estudio.

Otra explicación para este hecho es la falta de protocolos disponibles en el Hospital Pasteur, que podrían disminuir significativamente el riesgo de ISQ. Esto fue demostrado en un estudio prospectivo llevado a cabo en Japón⁽¹⁷⁾, donde analizaron la incidencia y los factores de riesgo implicados en las ISQ en cuatro períodos diferentes de tiempo, separados por 3 a 5 meses. Entre cada período realizaron educación al personal de salud y medidas preventivas con el objetivo de disminuir sucesivamente la incidencia de las ISQ. La incidencia total se redujo significativamente entre el primer y el cuarto período, después de combinar múltiples mejoras en los factores perioperatorios. Por último, la menor incidencia de ISQ en los países desarrollados puede deberse a mayor accesibilidad a equipamiento de calidad y salas quirúrgicas más sofisticadas.

Como fue demostrado en el análisis univariado, los principales factores de riesgo asociados fueron: presencia de diabetes mellitus, pacientes institucionalizados e internación en CTI luego de la cirugía. Por otra parte, la cirugía laparoscópica demostró ser un factor protector.

La diabetes aumenta el riesgo de ISQ por diversos mecanismos. Los niveles elevados de glicemia tienen efectos deletéreos en el sistema inmune, provocando disfunción de los neutrófilos y fagocitos mononucleares⁽²⁾. A su vez, la hiperglicemia mantenida produce un aumento de los niveles de catecolaminas, corticosteroides y hormonas de crecimiento, que inhiben la liberación de oxígeno en la herida dificultando su cicatrización⁽¹⁸⁾. Un estudio retrospectivo en cirugía general y vascular establece que cada aumento de 40 mg/dl de glicemia por encima de 110 mg/dl representa un aumento del 30% de riesgo de ISQ(18). Por tanto, es esperable que exista una mayor incidencia de ISQ en pacientes diabéticos. En el presente estudio, la diabetes demostró asociarse significativamente a la ISQ, aumentando 1,3 veces el riesgo.

Los pacientes institucionalizados también demostraron tener una asociación significativa con la presencia de ISQ. Esto se debe a que se asocian a mayor número de comorbilidades, presentan menor nivel de higiene, menor movilidad, desnutrición, hacinamiento y mayor exposición a infecciones nosocomiales producidas por gérmenes más virulentos, tales como bacilos gram negativos y anaerobios. Esto conlleva un incremento en la debilidad del paciente, facilitando el desarrollo de procesos infecciosos.

A su vez, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la estadía en la unidad de cuidados intensivos después de la cirugía y la aparición de ISQ. Esto es acorde con otros estudios que demostraron una correlación similar⁽¹⁹⁾ y se puede explicar por el mal estado general de los pacientes que requieren internación en CTI, la

inmunodepresión asociada, los procedimientos y monitorización invasivos y exposición a microorganismos más agresivos y resistentes.

Por otra parte, el procedimiento laparoscópico demostró disminuir 2,4 veces el riesgo de ISQ, por lo cual es considerado un factor protector. Es sabido que este procedimiento presenta menor tasa de ISQ ya que requiere menor estadía hospitalaria y por ende menor exposición a microorganismos intrahospitalarios, menor tamaño de las heridas, uso limitado de cauterización en la pared abdominal y una menor respuesta de estrés frente a la agresión tisular⁽²⁰⁾.

Si bien el tipo de cirugía no mostró ser una variable estadísticamente significativa, la categoría sucia muestra una tendencia considerable (p= 0,05872) a asociarse con mayor riesgo de infección. La cirugía sucia involucra el contacto con material purulento o séptico, ya sea en el caso de perforación de vísceras huecas, drenaje de abscesos o heridas traumáticas. Múltiples estudios han mostrado un incremento de la incidencia de ISQ desde la cirugía limpia a la sucia. Fernández y cols. presentaron para el Comité Nacional de Infección Quirúrgica de la Asociación Española de Cirujanos (año 2000): cirugía limpia 3,6%, cirugía limpia-contaminada 11,3%, cirugía contaminada 21,1%, cirugía sucia 33%(8). En el presente estudio se obtuvieron los siguientes resultados: cirugía limpia 10%, cirugía limpia-contaminada 11%, cirugía contaminada 4,5%, cirugía sucia 33%. Llama la atención el porcentaje correspondiente a la categoría contaminada ya que se esperaría que tuviera una tendencia similar a la sucia. Esto podría deberse a un error en la categorización de las cirugías.

Ciertos factores de riesgo planteados no demostraron tener una asociación significativa con las ISQ. Este es el caso de la inmunosupresión, la duración del procedimiento, el ASA y el rasurado.

En un estudio realizado en Israel uno de los principales factores de riesgo identificados fue la inmunosupresión por ser condición que afecta directamente el sistema inmune⁽²⁾. En este estudio se cree que no hubo diferencias significativas en parte debido al bajo número de pacientes.

En cuanto a la duración de los procedimientos, el presente estudio no mostró diferencias significativas. Sin embargo, estudios previos demostraron que las cirugías prolongadas (mayor a 120 minutos) son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ISQ⁽²⁾. Esto se puede explicar por una exposición mayor a microorganismos y por la disminución de la eficacia de la profilaxis antibiótica.

Por otra parte, el valor del ASA describe el estado funcional preoperatorio de un paciente. Si bien existen protocolos para determinar su valor, muchos autores lo consideran una variable subjetiva⁽²⁾. Esto podría explicar la falta de asociación significativa de esta variable con la ISQ en este estudio.

En el análisis multivariado (regresión logística), ninguno de los factores analizados demostró tener un valor predictor independiente para la aparición de ISQ.

Con respecto a la bacteriología, E. Coli fue responsable de las ISQ de cirugías con manipulación del tracto digestivo, representando el 42,85%. Este bacilo gram negativo es el microorganismo más abundante de la microbiota intestinal, siendo además uno de los patógenos más relevantes en distintas infecciones. Esto es acorde con otros estudios realizados, tanto en Pakistán⁽²¹⁾ como en Venezuela⁽¹³⁾, en donde el microorganismo más frecuentemente encontrado fue E.Coli, con el 63,41% y 25,0% respectivamente. Klebsiella Pneumoniae fue hallado en una ISQ. Dicho pa-

tógeno fue el segundo en frecuencia involucrado en un estudio realizado en Venezuela⁽¹³⁾. Bacilos Gram Negativos sin especificar se desarrollaron en uno de los cultivos. Cultivos polimicrobianos fueron encontrados en 2 oportunidades, representando el 28,57%.

De las 11 ISQ, en 5 de ellas no se tomaron muestras para estudio microbiológico, ya que algunos se encontraban recibiendo tratamiento antibiótico y en otros casos la infección fue detectada de forma ambulatoria.

El promedio del tiempo de aparición de la ISQ fue de 15,45 días luego de la cirugía. Si bien en en el presente estudio la mayoría de las infecciones se presentaron en la primera semana, existieron tres casos en los que se desarrollaron al mes. Debido a que el número de pacientes es bajo, el promedio general arroja un tiempo de aparición de 15,45 días. Este hallazgo demuestra la importancia del seguimiento del paciente luego del alta hospitalaria para detectar y tratar precozmente las infecciones.

El mayor valor del presente estudio radica en contar por primera vez con cifras confiables de la incidencia de ISQ en el Hospital Pasteur y los factores de riesgo asociados, datos que probablemente sean extrapolables a otros servicios de cirugía similares en nuestro medio.

Una de las limitaciones que dificultó la obtención de resultados esperados fue el número reducido de 99 pacientes. Esto es debido a que se enmarca en un trabajo de investigación universitario con un período de tiempo acotado para la recolección de datos.

La variable IMC no pudo ser incluida en el análisis ya que no se contó con las herramientas necesarias para realizar su cálculo y los pacientes no conocían precisamente sus datos antropométricos.

Conclusiones

En el presente estudio se encontró una incidencia de ISQ de 11,11%. La aparición de la infección se vinculó con el antecedente de DM y/o de institucionalización del paciente, y con la estadía en CTI luego de la cirugía, y en forma liminal con la realización de cirugías catalogadas como sucias. La cirugía laparoscópica demostró ser un factor protector. La incidencia hallada es elevada en comparación a otros países de la región, por lo cual es necesario continuar con la realización de estudios para ampliar la evidencia. Si bien el estudio tiene algunas limitaciones que ya fueron expuestas, los datos obtenidos sientan la base para la realización de investigaciones más exhaustivas y elaboración de protocolos pre y perioperatorios para la prevención de ISQ. A su vez permiten ajustar las intervenciones a nuestra población, haciendo énfasis en las caracteristicas del paciente y del acto quirúrgico que demostraron aumentar el riesgo de esta patología.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses con respecto a la investigación y/o a la publicación del artículo.

Monografía

Referencias

- 1. Abreu D, Campos E, Seija V, Arroyo C, Suarez R, Rotemberg P, et al. Surgical site infection in surgery for benign prostatic hyperplasia: comparison of two skin antiseptics and risk factors. Surg Infect (Larchmt). 2014;15(6):763–7.
- 2. Aga E, Keinan-Boker L, Eithan A, Mais T, Rabinovich A, Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. Infect Dis (Auckl) [Internet]. 2015;47(11):761–7. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/23744235.2015.1055587
- 3. Molina R, Bejarano M, García O. Infección del sitio operatorio en un hospital nivel II. Rev Colomb Cirugía [Internet]. 2005;25(2):23–30.
- 4. Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. PLoS One. 2013;8(12):1–10.
- 5. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. J Am Coll Surg [Internet]. 2016;224(1):59–74. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029
- 6. Ministerio de Salud Pública Uruguay [Internet]. Datos nacionales de incidencia de Infección de Sitio Quirúrgico (ISQ):años 2012-2013. MSP, 2014 [cited 2017 Sep 28]. Available from: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Incidencia de ISQ UY 2012-13.pdf

- Normativa y Avisos Legales del Uruguay. Decreto N° 379/008. IMPO, 2008 [cited 2017 Sep 15]. Available from: http://www. impo.com.uy/bases/decretos-originales/379-2008
- 8. Caínzos M. Infección de la herida quirúrgica. En: Parrilla P, Landa J, editors. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. 2da ed. Madrid: Ed. Panamericana; 2010. Cap 14. p. 181–6.
- 9. Londoño Á, Morales J, Murilla M. Características epidemiológicas y factores de riesgo relacionados con la infección en el sitio operatorio en procedimientos de cirugía general. Rev Chil Cir. 2011;63(6):559–65.
- CDC, NHSN. CDC / NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Surveill Defin. 2014;2015(January):1–24.
- Datos Nacionales de Incidencia de Infección del Sitio Quirúrgico (ISQ) Años 2012-2013. Ministerio de Salud Pública Uruguay. 2014. p. 1.
- 12. Portillo-Gallo JH, Miranda-Novales MG, Rosenthal VD, Sánchez M, Ayala-Gaytan JJ, Ortiz-Juárez VR, et al. Surgical site infection rates in four Mexican cities: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). J Infect Public Health [Internet]. 2014;7(6):465–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j. jiph.2014.07.015
- 13. Ramos-Luces O, Molina-Guillén N, Pilkahn-Díaz W, Moreno-Rodríguez J, Vieira-Rodríguez A, Gómez-León J. Infección de heridas quirúrgicas en cirugía general. Cir Cir. 2011;79(4):349–55.

14. Guerra S, Bagnulo H, Basso J, Rosa R, Scarpitta C, Viera M. Incidencia de Infección de Sitio Quirúrgico en cirugía limpia en Uruguay, 18 meses de vigilancia[Internet]. Ministerio de Salud Pública Uruguay, 2008.

- 15. Rosenthal VD, Richtmann R, Singh S, Apisarnthanarak A, Kübler A, Viet-Hung N, et al. Surgical site infections, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Report, Data Summary of 30 Countries, 2005–2010. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2013;34(6):597–604. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700033208/type/journal article
- 16. Legesse Laloto T, Hiko Gemeda D, Hussen Abdella S. Incidence and predictors of surgical site infection in Ethiopia: prospective cohort. BMC Infect Dis [Internet]. 2017;17(1):119. Available from: http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2167-x
- 17. Fujiwara Y, Yamada T, Naomoto Y, Yamatsuji T, Shirakawa Y, Tanabe S, et al. Multicentred surgical site infection surveillance using partitioning analysis. J Hosp Infect [Internet]. 2013;85(4):282–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2013.08.002
- 18. Ruiz Tovar J, Badia JM. Medidas de prevención de la infección del sitio quirúrgico en cirugía abdominal: Revisión crítica de la evidencia. Cir Esp. 2014;92(4):223–31.
- 19. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: Incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish University Hospital. Jpn J Infect Dis. 2005;58(5):297–302.
- 20. Barie P. Infecciones quirúrgicas y uso de an-

- tibioticos. In: Townsend C, editor. Sabiston, Tratado de Cirugía. 19th ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 244.
- 21. Surahio DAR, Ahmed Talpur DA, Memon DAS, Junejo PA, Aziz Laghari PA. Surgical site infections: culture sensitivity pattern of micro-organisms isolated in a tertiary care hospital. Prof Med J [Internet]. 2017;24(1):57–63. Available from: http://www.theprofesional.com/article/vol-24-no-01/prof-3432.pdf

Agradecimientos:

Los autores agradecen al servicio de cirugía de la Clínica Quirúrgica 1 del Hospital Pasteur y al equipo de enfermería, a la cátedra de Metodología Científica de la Universidad de la República y a los pacientes que aceptaron participar en el estudio.

Sangrado uterino anormal en mujeres tratadas con anticoagulantes orales en el Hospital de Clínicas

Abnormal Uterine Bleeding in Women Treated with Oral Anticoagulant in Hospital de Clínicas

Carolina Pérez¹, Anaclara Pregliasco¹, Catherine Valdés¹, José Varela¹, Lucía Yao¹, Sofia Grille² y Cecilia Guillermo^{2*}

Resumen:

Las complicaciones hemorrágicas menores son el efecto adverso más frecuente observado en el uso de anticoagulantes orales (AO), pero existe en la actualidad escasa evidencia sobre esta relación.

Esta investigación se enfoca en la influencia de los AO sobre el sangrado uterino fisiológico en las mujeres en edad reproductiva, evaluando la propia percepción de las mujeres sobre las alteraciones en sus ciclos, así como la existencia de cambios en los exámenes de laboratorio.

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles en el que se incluyeron 24 mujeres en edad reproductiva, 10 pacientes en tratamiento con AO y 14 mujeres controles, para estudiar comparativamente el impacto de los AO sobre el ciclo menstrual.

El score para objetivar las pérdidas sanguíneas se basó en el pictograma de evaluación de sangrado menstrual (PESM). Como herramientas adicionales se utilizaron además resultados obtenidos en exámenes de laboratorio: hemograma y ferritina.

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el score de PESM (p= 0,016) a expensas de mayor sangrado uterino abundante en las mujeres tratadas con anticoagulantes.

Palabras clave:

Sangrado uterino anormal, anticoagulantes orales, antivitamina K.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente Supervisor. Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

^{*}Contacto: Cecilia Guillermo. Correo electrónico: ceciliaguillermo63@gmail.com

Abstract:

Minor hemorrhagic complications are the most frequent adverse effect observed in the use of oral anticoagulants (AO), there is currently little evidence on this relationship. This research focuses on the influence of OA on uterine bleeding, in women of reproductive age, evaluating women's own perception of alterations in their cycles, as well as the existence of changes in laboratory tests.

A prospective study of cases and controls was carried out in which 24 women of reproductive age, 10 patients in treatment with OA and 14 control women, were included to comparatively study the impact of OA on the menstrual cycle. The score to objectify blood loss was based on the menstrual bleeding evaluation pictogram (PESM). As additional tools were also used results obtained in laboratory tests: blood count and ferritin.

A statistically significant difference was obtained in the PESM score (p: 0,016) at the expense of greater abnormal uterine bleeding in women treated with anticoagulants.

Keywords:

Abnormal Uterine Bleeding, Oral Anticoagulants, Antivitamin K

Introducción

El efecto secundario más comúnmente observado en los ensayos clínicos vinculado a la terapia con anticoagulantes orales (AO), es la hemorragia. Un estudio observacional halló que la tasa media anual de complicaciones hemorrágicas fatales, mayores y menores, por uso de AO fue 0,8%, 4,9% y 15%, respectivamente⁽¹⁾. El uso de AO, tanto los anticoagulantes orales vitamina K dependientes (AVK) como los anticoagulantes orales directos (ACODs), requiere especial atención en mujeres en etapa reproductiva. Este trabajo se enfocó en estudiar la relación entre AO y el ciclo menstrual.

El patrón de sangrado normal se basa en los estudios de Halberg (1962), en los que se analizaron los ciclos menstruales de 476 mujeres y se estableció como media de pérdida sanguínea unos 30 mL por ciclo. Estudios posteriores han corroborado estos resultados y clasifican las pérdidas como normal, moderada y excesiva (<60; 60-100; o 100 ml respectivamente)⁽²⁾. Se define

como sangrado uterino anormal (SUA), según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, 2009), como aquel que presenta alteraciones en volumen, regularidad y/o temporalidad, y que se ha mantenido durante al menos seis meses⁽²⁾. Asimismo, se define el sangrado menstrual abundante (SMA) como una pérdida excesiva de sangre menstrual que interfiere con una normal actividad física, emocional o social o bien, empeora la calidad de vida de la mujer. Puede ocurrir solo o asociado a otros síntomas. Se considera que el SMA, junto con el sangrado intermenstrual, integran el SUA(2). El SUA, en particular el SMA, es frecuente y se informa que ocurre entre el 10 a 30% de las mujeres en edad reproductiva.

El tratamiento anticoagulante oral tradicional con antagonistas de la vitamina K, presenta limitaciones tales como la variabilidad de respuesta, necesidad de controles frecuentes e importantes interacciones farmacológicas. Desde 2008 se ha

aprobado un nuevo grupo farmacológico, que se caracteriza por inhibir la cascada de la coagulación de forma más directa, estos fármacos difieren principalmente en su mecanismo de acción, al actuar en diferentes puntos sobre la cascada de la coagulación. A pesar de que la incorporación de los ACODs ha sido ventajosa, por su acción directa, su poca variabilidad y por no requerir monitorización, el SUA es una complicación común al uso de AO (tanto ACODs como AVK) y es a su vez, un problema frecuente entre las mujeres que reciben esta terapia. Es claro que la presencia de esta complicación interfiere en el estado emocional, físico y social de quienes la padecen, tanto por el problema higiénico-sanitario que representa, como por la anemia que podría asociar. Tal es su magnitud que puede llevar a disminuir la dosis, cumplimiento irregular, o incluso interrupción en el uso de tratamiento anticoagulante⁽³⁾.

Sin embargo, aún conocido este impacto, no se ha podido establecer definitivamente la relación que guarda la terapia con AO y el SUA. Existe actualmente, escasa bibliografía publicada sobre los efectos de la terapia con AO sobre complicaciones hemorrágicas menores incluyendo el sangrado uterino.

El objetivo de este trabajo fue conocer la relación entre los AO y el ciclo menstrual de mujeres en edad reproductiva y el desarrollo de anemia y ferropenia en esta población.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y transversal, de casos y controles, en el cual se incluyeron 10 mujeres mayores de 18 años, en edad reproductiva, 9 tratadas con Warfarina y 1 con Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), asistidas en la policlínica de Hemostasis y Trombosis y Cardio-

logía del Hospital de Clínicas, en el período comprendido entre Julio-Setiembre de 2017.

Se incluyó una población control de 14 mujeres mayores de 18 años en edad reproductiva sin tratamiento anticoagulante, estudiantes universitarias.

Se excluyeron las pacientes en menopausia biológica o quirúrgica, menores de 18 años y que asociaban tratamiento con antiagregantes.

A pacientes y controles se les solicitó consentimiento informado y se les realizó una entrevista donde se recabaron datos patronímicos, datos clínicos y se les solicitó que completaran el pictograma de evaluación de sangrado menstrual (PESM) (Figura 1).



Figura 1. Pictograma de evaluación de sangrado menstrual

Es una herramienta que mide el número de toallas o tampones que cambia por día la mujer, ajustado según la dimensión de la mancha de sangre. De esta forma, se calcula un score que permite objetivar la pérdida sanguínea. Se utilizó un punto de corte de 100 puntos para definir SUA⁽⁴⁾. Asimismo, se le extrajo una muestra de sangre venosa de 5 mL y se realizó la determinación de hemograma y ferritina.

Análisis estadísticos

Los datos recabados fueron volcados en una planilla de SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva para cada variable (mediana y rango interquatílico). Para comparar las diferencias entre los grupos se utilizaron técnicas no paramétricas: Mann -Whitney para variables cuantitativas. En todos los casos se consideró significativo un valor de p < 0,05.

Aspectos éticos

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Todos los pacientes recibieron información detallada por escrito de las características del proyecto. Los datos filiatorios de los pacientes fueron registrados de forma privada y se codificaron, de forma tal que la información fue sólo conocida por el personal autorizado. De esta manera se garantizó la privacidad y confidencialidad de los sujetos de estudio. En ningún caso la identidad de éstos fue revelada a terceros.

Tabla 1. Características de la población

Resultados

Características de los pacientes y controles

Se incluyeron en el estudio 10 casos bajo tratamiento anticoagulante y 14 controles. En la Tabla 1 se describen las características de la población estudiada.

La mediana de edad para los casos fue de 34,50 ± 11 años. Nueve de las pacientes estaban bajo tratamiento anticoagulante con Warfarina y una paciente con Dabigatrán. En cuanto al motivo de la anticoagulación, en tres pacientes se debió a ataque cerebrovascular (ACV), en cuatro a enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), en dos a valvulopatías y una a hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La mediana del valor del pictograma para los casos fue de 225 ± 250 puntos. La mediana de hemoglobina fue de $12,4 \pm 2,8$ g/dl. Destacamos que para este cálculo no fue incluída la única paciente del estudio con HPN debido a que se considera que sus valores de Hb están dados por su patología de base y no solo por sus sangrados menstruales. La mediana de la ferritina

Variables	Casos (n=10)	Controles (n=14)	Valor p
Edad (mediana \pm RIQ)	34 ± 11	25 ± 4	0,0001
Anticoagulante (frecuencia absoluta / relativa)	Warfarina 9 (90%) Dabigatrán 1 (10%)		
Causa de anticoagulación	ACV 3 ETEV 4 Valvulopatia 2 HPN 1		
Valor de pictograma (mediana ± RIQ)	225 ± 250	75 ± 82	0,016
Hemoglobina (g/dl) (mediana ± RIQ)	$12,4 \pm 2,8$	$13,1 \pm 1,1$	0,636
Ferritina (ng/ml) (mediana ± RIQ)	$43,5 \pm 42,5$	36 ± 42	0,585
Volumen corpuscular medio (VCM) (fl) (mediana ± RIQ)	$83 \pm 6,2$	$88,3 \pm 3,6$	0,001
Hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg) ± RIQ	$30 \pm 4,4$	$29,3 \pm 1,8$	0,875

RIQ: rango intecuartil, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, ACV: accidente cerebro vascular, ETEV: enfermedad tromboembólica venosa, HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

fue de $43,50 \pm 42,5$ ng/ml. La mediana de VCM de $83,00 \pm 6,2$ fl para este grupo. La mediana de HCM fue de $30,00 \pm 4,4$ pg.

La mediana para la edad de los controles fue de 25 ± 4 años. La mediana del valor del pictograma fue de 75 ± 82 . Para la hemoglobina se obtuvo una mediana de $13,10 \pm 1,1$ g/dl. En cuanto a la ferritina, la mediana fue de $36,00 \pm 42$ ng/ml. La mediana de VCM fue de $88,30 \pm 3,6$ fl. Por último, se obtuvo una mediana de $29,30 \pm 1,8$ pg para la HCM.

Destacamos que las pacientes presentaron mayor volumen menstrual medido a través del pictograma con un valor p de 0,016 (Figura 2) y menor VCM con un valor p de 0,001 (Tabla 1). Es importante notar que el grupo control presentaba una edad menor con un valor p de 0,0001.

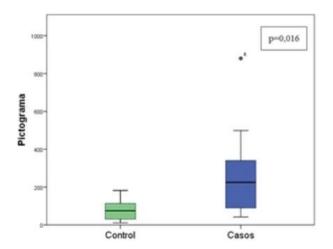


Figura 2. Medianas del valor del pictograma de casos y controles con sus respectivos RIQ

Discusión

A pesar de la escasa literatura a nivel internacional, es conocido que el tratamiento con ACO se asocia a mayor frecuencia de SUA⁽¹⁾.

El estudio de Huq y colaboradores, realizado en el Royal Free Hospital de Londres en 2010, en el que participaron 53 mujeres de entre 20-50 años observó que el 70% de ellas reportaron un cambio en su patrón menstrual luego de comenzar una terapia anticoagulante. El 66% tuvo un patrón concordante con SUA valorado por el PESM⁽¹⁾.

Al igual que en el estudio de Huq y colaboradores, en esta investigación se utilizó para evaluar el SUA la herramienta PESM, validada por Higham y colaboradores en un estudio realizado en 1990, el cual reportó que utilizando el PESM, un puntaje mayor o igual a 100, tenía una sensibilidad y especificidad mayor al 80% para diagnosticar SUA⁽⁵⁾.

En nuestro estudio, se observa que las mujeres que reciben anticoagulantes presentan más frecuentemente menstruaciones abundantes (por encima del punto de corte del pictograma: 100 puntos) en comparación con los controles (p=0,016). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los valores de las medianas para la Hemoglobina y la Ferritina.

Es importante destacar que los grupos tienen una diferencia estadísticamente significativa en su rango etario siendo la mediana de los casos mayor que la de los controles. Esto puede minimizar la diferencia entre los grupos ya que las mujeres más jóvenes tienden a tener sangrados menstruales más abundantes⁽⁶⁾.

Por otra parte, se observó una alta prevalencia (14,3 %) de ferropenia en el grupo control, con valores elevados en el pictograma. El hallazgo de ferropenia en mujeres universitarias ya ha sido

documentado en otros estudios con poblaciones comparables; un estudio sobre prevalencia de ferropenia por menorragia en una institución educativa del área de la salud en Colombia demostró una prevalencia del 15% en una población de 154 estudiantes de medicina de entre 18-36 años⁽⁷⁾.

Se destaca la importancia de estudiar la prevalencia de esta carencia en mujeres jóvenes universitarias en nuestro país, dado que la ferropenia impacta en el rendimiento académico y en el futuro reproductivo de estas mujeres⁽²⁾.

En referencia al tratamiento anticoagulante, sería relevante ampliar el tamaño muestral, en especial para las pacientes tratadas con ACODS's, que nos permita comparar el impacto de los distintos fármacos sobre el sangrado menstrual ya que puede deteriorar en gran medida calidad de vida de estas mujeres.

Conclusión

En nuestro estudio, las mujeres con baja anticoagulación presentaron SUA con mayor frecuencia que los controles, sin llegar a determinar anemia clínica ni de laboratorio, por lo que se destaca la importancia de indagar en la práctica clínica el volumen menstrual en mujeres pasibles de tratamiento con anticoagulantes. La inclusión del pictograma demostró ser una herramienta eficaz y práctica para evaluar el SUA y en consecuencia sugerir medidas terapéuticas adicionales.

Agradecimientos

A nuestras tutoras, Sofía Grille y Cecilia Guilermo por su constante apoyo en la realización de esta investigación y por brindarnos su experiencia y dedicación.

Al personal de las Policlínicas de Trombosis y Hemostasis y Cardiología del Hospital de Clínicas, especialmente a las Licenciadas de Enfermería de cada servicio.

A los funcionarios del Laboratorio del Hospital de Clínicas por su disposición y colaboración constante.

Referencias

- Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. Contraception [Internet]. 2011;84(2):128–32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.12.011
- 2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA .Sangrado menstrual abundante (SMA) (actualizado 2013) Heavy menstrual bleeding (HMB) (updated 2013). 2017;56(10):535-546.
- Godin R, Marcoux V, Tagalakis V. Abnormal Uterine Bleeding in Women Receiving Direct
 - Oral. .Vascul .Pharmacol .[Internet]. .2017; .Disponible .en: http://dx.doi.org/10.1016/j. vph.2017.05.001

4. Warrilow G, Kirkham C, K Ismail KM, Wyatt K, Dimmock P, O'Brien S. Quantification of menstrual blood loss. 2004;88–92. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1576/toag.6.2.88.26983/pdf

- 5. Jenny M. HIGHAM, P. M. S. O'BRIEN, R.W. SHAW, Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, August 1990, Vol. 97: 734-739.
- 6. Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. Menstrual Bleeding Patterns Among Regularly Menstruating Women. Am J Epidemiol [Internet]. 2012;175(6):536–45. Disponible en: https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwr356.
- 7. Solano MH, Del I, González C. PREVA-LENCE OF IRON DEFICIENCY DUE TO MENORRHAGIA IN. 2015;24(2):137–42. Disponible en: https://www.fucsalud.edu. co/sites/default/files/2017-01/Articulo de investigacion cientifica y tecnologica - 2.pdf