

Frecuencia de síntomas del Síndrome Apnea hipopnea del sueño e insomnio en médicos de una clínica privada peruana.

REY DE CASTRO Jorge*, VIZCARRA Darwin**

SUMMARY

Objective: The end point of the study was to determinate symptom's rate of sleep apnea and insomnia in 99 physicians. **Material and methods:** We used an anonymous and self-made questionnaire. Forty-two answered the questionnaire. Mean age 48 ± 5.3 [35-78] years old and 39 were male. A polisomnography was done in four physicians. **Results:** 22 (51 %) had loud snore, 9 (22 %) sleepiness and 5 (11 %) pauses during sleep. Loud snore + pauses 5 (11 %), loud snore + pauses + BMI > 27 in 2 (5 %) and snore + pauses + sleepiness in 1 (3 %). Nineteen (45 %) had insomnia. Four nocturnal studies documented Obstructive Sleep Apnea (OSA). **Conclusion:** OSA's symptoms and insomnia rates were high in the studied population and OSA diagnosis was defined in at least 4 of 39 male physicians. (*Rev Med Hered* 2003; 14: 53-58).

KEY WORDS: Obstructive sleep apnea, snore, sleepiness, insomnia, and polisomnography.

RESUMEN

Objetivo: El estudio tuvo la finalidad de determinar las frecuencias de síntomas relacionados al SAHS e insomnio en 99 médicos. **Material y métodos:** Se empleó una encuesta anónima y autoadministrada. Respondieron 42 encuestados con edad promedio 48 ± 5.3 [35-78] años, 39 fueron hombres. Cuatro aceptaron realizarse una polisomnografía. **Resultados:** Las frecuencias de los síntomas registrados por medio de la encuesta fueron: ronquido 22 (51 %), hipersomnia 9 (22 %) y pausas respiratorias durante el sueño 5 (11 %). Ronquido + pausas 5 (11 %), ronquido + pausas + IMC > 27 2 (5 %) y ronquido + pausas + hipersomnia 1 (3 %). Diecinueve (45 %) presentaron insomnio. Las cuatro polisomnografías documentaron SAHS. **Conclusión:** El estudio permite concluir que los síntomas de SAHS e insomnio en la población evaluada fueron frecuentes y que el SAHS fue documentado en al menos 4 de 39 médicos hombres encuestados. (*Rev Med Hered* 2003; 14:53-58).

PALABRAS CLAVE: Apnea, sueño, ronquido, hipersomnia, insomnio, polisomnografía.

* Médico Neumólogo Clínica Anglo Americana. Hypnos Instituto del Sueño.

Profesor Asociado de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Médico Neurólogo Clínica San Felipe. Hypnos Instituto del Sueño.

Profesor Auxiliar de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

ANEXO N°1

Cuestionario. Entre paréntesis el significado respectivo.

Edad, sexo, talla y peso. Índice de Masa Corporal (IMC): peso Kg./ (talla en metros)²

1. Me dicen que ronco fuerte (ronquido).
2. Me dicen que mientras duermo dejo de respirar por instantes, aunque no lo recuerde al despertar (apneas durante el sueño).
3. Sudor mucho por las noches (sudación nocturna).
4. Siento que pierdo capacidad sexual (pérdida de capacidad sexual).
5. Es muy difícil mantenerme despierto, aún después de haber dormido toda la noche (hipersomnía).
6. Me he dormido manejando, aún después de haber dormido toda la noche (hipersomnía).
7. Tengo problemas en mi trabajo/estudio debido a mi somnolencia (hipersomnía).
8. Aún después de haber dormido toda la noche, me siento somnoliento en el día (hipersomnía).
9. Despierto por las noches y no puedo volver a dormir (insomnio).
10. En la cama, permanezco despierto por media hora o más antes de lograr dormir (insomnio).
11. Por las mañanas me despierto más temprano de lo que quisiera (insomnio).

Hipersomnía presente si respuesta es afirmativa en al menos una de la 5 a la 8.

Insomnio presente si respuesta es afirmativa en al menos una de la 9 a la 11.

INTRODUCCION

El SAHS es una condición insidiosa y progresiva, caracterizada por episodios recurrentes de apnea y/o hipopnea durante el dormir, debido al colapso total o parcial de la vía aérea alta. La obstrucción intermitente provoca hipoxemia y microdespertares electroencefalográficos no conscientes. Los pacientes son roncadores habituales y padecen hipersomnía diurna. Como consecuencia de los despertares, el sueño se fragmenta y el paciente suele presentar irritabilidad, ansiedad, agresividad o depresión. También puede observarse compromiso del nivel cognitivo como dificultad en la concentración, pérdida de la memoria y déficit de atención (1,2,3). Asimismo es una enfermedad que compromete significativamente la calidad de vida del paciente (4,5).

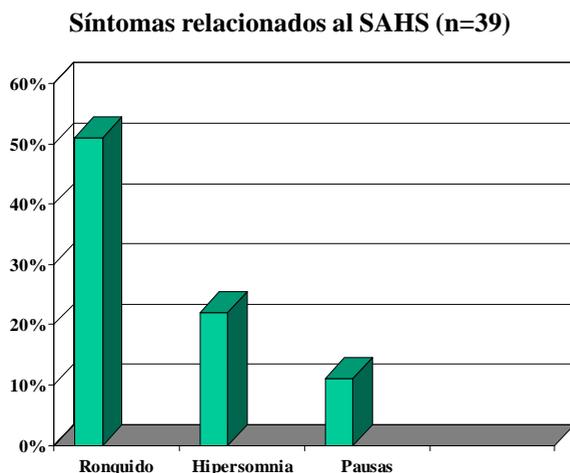
La prevalencia del SAHS en la población general ha sido cuantificada en otros países. De acuerdo a las publicaciones más destacables como las de Young T. (6), Durán J. (7,8) Kripke DF. (9) y Marín JM. (10) esta variable epidemiológica es en hombres 4-19% y mujeres 1.2-15%. La prevalencia se determina con pruebas de monitoreo durante el sueño y pueden variar de acuerdo a la población seleccionada, grupos étnicos, género, grupo étnico, criterios de definición de eventos

respiratorios, modalidad de monitoreo del sueño y puntos de corte empleados por los investigadores.

Ignoramos cual es la prevalencia en el Perú y todavía no se ha implementado un proyecto epidemiológico de esta naturaleza. Sin embargo es posible obtener información indirecta que permite cuantificar la frecuencia de los síntomas relacionados al SAHS en poblaciones seleccionadas, no aleatorias con estudios transversales y el empleo de herramientas sencillas (11,12,13). El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de los síntomas del SAHS en una población seleccionada de nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

La población objeto de estudio estuvo formada por 99 médicos de una clínica privada en Lima. Todos los encuestados tenían, al momento de la encuesta, ocho o más años de actividad laboral en ese centro. En la primera fase del estudio se invitó por medio de una carta personal a participar voluntaria y anónimamente en una encuesta. No se implementó otro procedimiento para lograr mejor convocatoria. Las encuestas desarrolladas fueron recibidas en sobre cerrado por personal administrativo que no tenía conocimiento de la naturaleza del estudio. El anexo 1 incluye el cuestionario

Figura 1

con las variables antropométricas solicitadas a los encuestados y preguntas del cuestionario. El instrumento fue construido a partir del original en inglés “Test the quality of your Sleep” del Montclair Baptist Medical Center y Sleep Disorders Center of Alabama. Uno de los autores (JRC) implementó una validación de la versión en español el año 1997. Como primer paso se realizó el análisis item test a través de la correlación de Pearson con lo que seleccionamos los items válidos. Luego medimos la homogeneidad interna empleando la prueba alfa de Cronbach, encontrando alta confiabilidad (>0.50). Este cuestionario es empleado rutinariamente en nuestro centro con la finalidad de definir presencia o ausencia de diversos síntomas asociados a un sinnúmero de trastornos de sueño y en esa medida el instrumento en cuestión no define diagnósticos. La herramienta fue auto administrada con respuestas cerradas afirmativas o negativas. Retornaron el cuestionario adecuadamente desarrollado 42 (42%) médicos.

En la segunda fase se invitó a la misma población a practicarse una polisomnografía en el laboratorio de sueño. Cuatro médicos aceptaron esta propuesta y de acuerdo a la información obtenida en la entrevista los participantes habían respondido el cuestionario. La polisomnografía practicada fue del Nivel I de la Clasificación de la AASM, es decir: registro nocturno de 6-8 horas, variables neurofuncionales y cardio respiratorias con supervisión de personal capacitado durante la noche (14,15). Se utilizó el equipo de polisomnografía Alice 3 de la Healthdyne Inc. Las pautas de orden técnico y calificación de eventos respiratorios han sido descritas por nosotros anteriormente (16,17).

El estudio fue de toda la noche y sin intervenciones terapéuticas.

La información obtenida fue almacenada en una hoja Excel y los resultados analizados en forma porcentual simple. Con la entrega de los cuestionarios y aceptación a practicarse la polisomnografía los médicos consintieron participar en el estudio. Las recomendaciones terapéuticas derivadas de la entrevista personal y resultados de la polisomnografía fueron transmitidas a los médicos participantes.

RESULTADOS

La edad promedio fue 48 ± 5.3 [35-78] años, hombres 39 y mujeres 3. El IMC promedio fue 23 ± 2.8 [21-38] kg./m^2 . Catorce (33 %) tenían $\text{IM} > 27$. Las mujeres fueron excluidas del análisis relacionado a síntomas de SAHS por su pequeña representación muestral.

El ronquido fuerte estuvo presente en 22 (51%) de los encuestados, afirmaron presentar pausas durante el sueño 5 (11%) y sudor nocturno 4 (8%) (Gráfica 1). Hubo cefalea matutina en 4 (8%) y pérdida de la capacidad sexual en 1 (3%). La presencia de hipersomnias diurna fue reconocida en 9 (22%). En relación a síntomas combinados: ronquido + pausas 5 (11%), ronquido + pausas + $\text{IM} > 27$ 2 (5%), ronquido + pausas + hipersomnias 1 (3%), ronquido + pausas + hipersomnias + $\text{IM} > 27$ 1 (3%). Diecinueve (45%) encuestados afirmaron presentar alguna forma de insomnio. (Figura N°1).

Las cuatro polisomnografías practicadas en igual número de médicos fueron anormales y documentaron hallazgos consistentes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. El IMC fluctuó entre 22-30 Kg/m^2 y el Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) entre 29-47 por hora de sueño con desaturación máxima de la hemoglobina entre 85-72%. En todos los casos predominó el sueño No-REM y fases 1 y 2 acompañado de múltiples microdespertares EEG de origen respiratorio. La eficiencia del sueño (Tiempo Total de Sueño/Tiempo Total en Cama %) fue 72-64%. Uno de los casos tuvo eventos respiratorios obstructivos dependientes de posición supina que fueron corregidos en decúbito lateral.

Se recomendó polisomnografía para titulación de CPAP (del inglés presión positiva continua sobre la vía aérea) en los tres primeros casos y medidas generales con terapia posicional durante el dormir en el cuarto. Hasta la fecha en que este informe es presentado para

publicación, ninguno aceptó prueba de titulación del CPAP y el cuarto no sigue las recomendaciones hechas.

DISCUSION

El ronquido es un fenómeno bastante extendido pues 24-56% de los hombres y 14-16% de las mujeres en la población general lo presentan (18-20). El síntoma es más frecuente en hombres y aumenta con la edad a partir de los treinta, sin incrementarse más allá de los sesenta (21-23). En una encuesta dirigida a pacientes adultos de ambos sexos que asistieron regularmente a la consulta de neumología con edad promedio 47 ± 17 años encontramos ronquido en 34% de los encuestados y este síntoma fue más frecuente a medida que aumentó la edad (11). La frecuencia del ronquido en este grupo de médicos es más alto ya que los encuestados fueron sólo hombres, género en que el ronquido tiene mayor prevalencia.

La información clínica obtenida en la entrevista médica convencional es siempre el punto de partida que lleva al clínico a plantear la sospecha diagnóstica. Sin embargo los síntomas relacionados a esta entidad son de un lado frecuentes y de otro inespecíficos por lo que es necesario documentar objetivamente la enfermedad por medio de estudios de monitoreo del sueño como la polisomnografía o poligrafía cardiorrespiratoria. Distintos investigadores han desarrollado modelos matemáticos predictivos para el SAHS empleando variables de tipo clínico como edad, sexo, circunferencia del cuello, IMC, apneas atestiguadas por la pareja e hipertensión arterial entre otras (24-29). Así por ejemplo, se sabe que setenta por ciento de los pacientes con historia de ronquido, hipersomnia, apneas observadas por la pareja e IMC >35 tienen SAHS definido como IAH >10 . Zamarrón y col. señalan que el ronquido habitual tiene 59% de sensibilidad y 64% de especificidad en cambio el ronquido con pausas respiratorias 45% y 62% respectivamente. Sin embargo la edad y presencia de hipersomnia presentan sensibilidad de 23% y especificidad de 98% (18).

Como ha sido señalado por Guillemainault C. (30) los pacientes suelen tener índice de masa corporal elevado pero la enfermedad no es exclusiva de sujetos con peso por encima del ideal. Este investigador afirma que la tercera parte de los casos puede presentar peso normal. Una serie nuestra demostró que cuarenta por ciento de la población tenía índice de masa corporal IMC <27 y sólo uno cumplía criterios de obesidad mórbida (14). Osuna E. en Colombia ha descrito hallazgos similares (31). En este informe la tercera parte de la población tenía criterios de obesidad y dos de los cuatro casos

con diagnóstico de SAHS por polisomnografía no eran obesos.

Por medio de una polisomnografía se documentó SAHS en al menos 4 de 42 médicos de sexo masculino y fue notorio el rechazo de los pacientes a practicarse una prueba de titulación. El problema de la aceptación de un tratamiento como el señalado y o cumplimiento del paciente con la terapia del CPAP ha sido motivo de permanente preocupación en los grupos médicos que trabajan en el área de la medicina del sueño (32-36). El año 1999 publicamos en nuestro país la primera serie de pacientes con SAHS y encontramos alto porcentaje de rechazo a la propuesta de titulación de CPAP (16).

Casi la mitad de la población encuestada afirmó presentar alguna forma de insomnio, síntoma que de acuerdo a la descripción de Chesson A. es notoriamente subestimado durante la consulta médica convencional (37). Los expertos describen una prevalencia promedio 35% en la población general con rangos de 10-15% en las formas crónicas. De otro lado afirman que dichos valores aumentan con la edad y que son algo más altos en las mujeres. Villar D, utilizando un adendum a la historia clínica, describió en una población de pacientes ancianos de Lima que el insomnio es el segundo y tercer síndrome identificado en la consulta externa y sala de hospitalización con frecuencias de 60% y 72% respectivamente (38). El insomnio es sin lugar a dudas un problema clínico frecuente y la cifra obtenida en esta pequeña encuesta no dista mucho de lo descrito en la literatura. (19,39,40-42).

El estudio tiene limitaciones inherentes a la participación de poco menos de la mitad de la población total de médicos en la fase inicial y el reducido número de encuestados que aceptaron la polisomnografía, por este motivo no es posible profundizar el análisis. Con las limitaciones mencionadas, la información aquí presentada revela alta frecuencia de síntomas relacionados al SAHS e insomnio y documentación de enfermedad por polisomnografía en al menos 4 de 39 médicos hombres que respondieron la encuesta. Para investigaciones futuras es recomendable encuestar una muestra más grande, definir poblaciones de alto y bajo riesgo de SAHS y finalmente implementar estudios de monitoreo del sueño en poblaciones representativas de ambos grupos.

Correspondencia:

Dr. Jorge Rey de Castro
Apartado Postal 21-0133
Lima 21 Perú
Correo electrónico: jorgerey@amauta.rcp.net.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Redline S, Kingman PS. Recognition and Consequences of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. En: Sleep Disorders. Chest Clinics 1998;19:1-19
2. Osuna E. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. El Centinella 1997;1:5-6
3. Guilleminault C. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea. En: Principles and Practice of Sleep Medicine de Kriger M, Roth T y Dement WC. Second Edition. 1994; pp 667-677
4. Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, y col. An instrument to measure status outcomes for disorders of excessive sleepiness. Sleep 1997;20:835-43
5. Finn L, Young T, Palta M Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin sleep cohort study. Sleep 1998;21:701-6
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of Sleep disorders breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-6
7. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Toña I, Egea C y col. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general male population of Vitoria-Gasteiz (Spain). Am J Resp Crit Care Med 1997;155:A844.
8. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta AA. Obstructive Sleep Apnea-Hipopnea and related clinical Features in a Population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:685-689
9. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ y Mullaney J. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Ages 40-64 Years: A Population-Based Survey. Sleep 1997;20:65-76.
10. Marín JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnea syndrome in the Spanish adult population. International J Epidemiol 1997;26:381-6
11. Rey de Castro J. Prevalencia de síntomas del síndrome apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) e insomnio en el consultorio externo de Neumología. Cuaderno de Resúmenes del XXII Congreso Peruano de Neumología. Sociedad Peruana de Neumología. Julio 2000, p 30.
12. Pacheco Quesada G, Rey de Castro J. Síntomas de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en pacientes adultos ambulatorios de medicina interna del Hospital Arzobispo Loayza. Libro de Resúmenes del XXXIII Congreso Nacional de Neumología. Sociedad Peruana de Neumología. Septiembre 2002, p 15
13. Rey de Castro J, Gallo J. Síntomas relacionados al síndrome apnea-hipopnea del sueño (SAHS) en choferes de ómnibus de la Panamericana Norte y asociación con accidentes. Libro de Resúmenes del XXXIII Congreso Nacional de Neumología. Sociedad Peruana de Neumología. Septiembre 2002, p 15.
14. American Sleep Disorders Association. Practice Parameters for the Indications for Polisomnography and Related Procedures. Sleep 1997;20:406-422
15. Mahowald MW. Diagnostic Testing. Sleep Disorders. En: Diagnostic Testing in Neurology . Neurologic Clinics 1996;14:183-200.
16. Rey de Castro J, Vizcarra D. Síndrome de Apnea Sueño Obstructiva. Descripción Clínica y Polisomnográfica en 48 pacientes. Bol Soc Peru Med Int 1999;12:2-7
17. Rey de Castro J, Vizcarra D. Pautas de trabajo clínico, estándares de referencia, indicaciones de procedimientos y tratamiento en la Medicina del Sueño. Bol Soc Peru Med Int 1999;12:110-113
18. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Alvarez Dobaño JM, Golpe A, Rodriguez Suarez JR. Sintomatología del síndrome de apnea del sueño en la población general. Arch Bronconeumol 1998;34:245-249
19. Johnson EO. Sleep in America: 1999. Results from the National Sleep Foundation's 1999 Omnibus Sleep Poll. 1999:36-37.
20. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep 1980;3:221-224
21. Norton PG, Dun EV, Haight JS. Snoring in adults: some epidemiological aspects. Can Med Assoc J. 1983;128:674-675
22. Klink ME, Quan SF. Prevalence of snoring and use of medicinal sleep aids and their relationship to age, gender and sleep complaints in a general population. Am Rev Respir Dis 1986;133:A343.
23. Del Campo Matias F. Roncar o no roncar. Arch Bronconeumol 1992;28:209-211
24. Hofftein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. Sleep 1993;16:118-122.
25. Viner S, Szalai P, Hofftein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? Ann Intern Med 1991;115:356-359
26. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for sleep apnea clinical prediction rule. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1279-1285.
27. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1997;127:581-7
28. Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, Hensley MJ, McKeon JL, Allen KM, Gyulay SG. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. Am Rev Respir Dis 1990;142:14-18.
29. Flemons WW, Remmers JE. Methods of Diagnosing Sleep Apnea. The Diagnosis of Sleep Apnea: Questionnaires and Home Studies. Sleep 1996;19:S243-S247
30. Guilleminault C. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea. En: Principles and practice of sleep medicine de Kryger M, Roth T y Dement WC. Second Edition 1994; pp 667-677.
31. Osuna E, Rubiano A. Las manifestaciones Cardinales de los trastornos del sueño. En: Principios de la medicina del sueño. 1994, pp 63-71
32. Sanders MH, Gruendi CA, Rogers RM. Patients compliance with CPAP nasal therapy for sleep apnea. chest 1986;90:330-333
33. Krieger J, Kurtz D. Objective measurement of compliance of nasal CPAP treatment for the obstructive sleep apnea syndrome . Eur Respir J 1988;1:436-438
34. Kribbs NB, Pack A, Kline LR. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1993;147:887-895.

35. Nino-Murcia G, McCann CC, Bliwise DL. Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med* 1098;150:165-169.
36. Alarcón A, León C, Maimó F, Agustí AGN, Rodríguez-Roisin R, Granados A, y Montserrat JM. Cumplimiento del tratamiento con presión positiva continua nasal (CPAP) en el síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1995;31:56-61.
37. Chesson A, Hatse K, McDowell Anderson W, Davila D y col. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. *Sleep* 2000;23:237-241
38. Villar D, Varela L, Chigne O. Evaluación Geriátrica Integral en pacientes Hospitalizados y Ambulatorios. *Bol Soc Peru Med Int* 2000;13:143-150
39. Insomnia in Primary Care. Based on a background paper submitted to the International Workshop by Goran Hajak. *Sleep* 2000;23:S54-S63.
40. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healy S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979;136:1257-62
41. Gallup Organization. *Sleep in America*. Princeton NJ: Gallup Organization; 1995
42. Wake Up America: A National Sleep Alert. A Report of the National Commission on Sleep Research. Volume One, Executive Summary and Executive Report, 1993 p 36

Omisión en el registro de insomnio en pacientes internados en un hospital general.

ARIAS CONGRAINS, Jaime*

SUMMARY

Although the medical community accepts that insomnia is a common dysfunction, it is not usually consigned in the clinical evolutions, probably for the difficulty of the professionals of the health to investigate about the quality of the dream in the patients. *Objective:* Determine the frequency of the registration of the insomnia in the evolutions of the clinical histories of the inpatients at a general hospital. *Material and method:* A tabulated questionnaire was applied to 97 inpatients of the Services of Medicine and Infectious of the Hospital Nacional Cayetano Heredia. The questionnaire registered age, sex, two main medical diagnoses, days of hospitalization and days with initial insomnia, of maintenance and of waking up, and if the insomnia was registered in the clinical history in the daily medical evolution or in the nursery notes. *Results:* 76 (76.8%) of the patients suffered of some insomnia type during their hospitalization, but in alone 3 of them the insomnia had been consigned in their evolution in the clinical history. *Conclusion:* Although some of the symptoms related with the insomnia can be clinically important, it is very frequent that is not recognized by the doctors in their evolutions that justified the adoption of educational and assistance strategies to correct that remarkable omission. (*Rev Med Hered* 2003; 14: 59-62).

KEY WORDS: Insomnia, general hospital.

RESUMEN

Si bien la comunidad médica acepta que el insomnio es un trastorno común, usualmente no se consigna en las evoluciones clínicas, probablemente por la dificultad que tienen los profesionales de la salud para indagar sobre la calidad del sueño en los pacientes. *Objetivo:* Determinar frecuencia con que se registraba el insomnio en las evoluciones de las historias clínicas de los pacientes internados en un hospital general. *Material y métodos:* Para dicho fin aplicamos una encuesta a 97 pacientes internados en los Servicios de Medicina e Infecciosas del Hospital Nacional Cayetano Heredia. La misma registró la edad, sexo, los dos principales diagnósticos médicos, días de hospitalización y días con insomnio inicial, de mantenimiento y de despertar, y si se había registrado el insomnio en la historia clínica en la evolución médica diaria o en las notas de enfermería. *Resultados:* El 76 (76.8%) de los pacientes padecía de algún tipo de insomnio durante su internamiento, pero en solo 3 de ellos se había consignado el insomnio en la historia clínica, en la evolución por el médico. *Conclusiones:* Casi nunca es reconocido el insomnio por los médicos en la evolución clínica de los pacientes hospitalizados, lo que justificaría la adopción de estrategias docentes y asistenciales para subsanar esta notable omisión. (*Rev Med Hered* 2003; 14:59-62).

PALABRAS CLAVE: Insomnio, hospital general.

*Jefe del Servicio de Psiquiatría, Departamento de Medicina. Hospital Nacional Cayetano Heredia

INTRODUCCION

En nuestra sociedad, la ocurrencia frecuente de desórdenes del sueño es objeto de preocupación, no sólo por ser inicio o parte de muchos trastornos psiquiátricos y orgánicos, sino por ser causa de numerosos accidentes (1,2). A pesar de su impacto social, los trastornos del sueño no han sido reconocidos como un problema de salud pública en nuestro medio, una de las explicaciones radicaría en el subregistro de este problema el cual se origina especialmente por la falta de competencia de los profesionales de la salud en esta área de la medicina (3).

La presente investigación se realizó con el objeto de evaluar la frecuencia del insomnio en los pacientes admitidos en un hospital general, contrastando los hallazgos encontrados con lo registrado en las historias clínicas.

MATERIAL Y METODOS

Se presenta una investigación transversal, descriptiva; en la que se incluyen la totalidad de pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina y de Enfermedades Infecciosas y Tropicales durante el periodo noviembre 1998 a enero 1999. A todos los

pacientes se les entrevistó en forma individual, luego de que dieran su consentimiento verbal. No fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes con compromiso de conciencia tal que no permitiera ser entrevistado o que no desearan participar en el estudio.

Se consideró que el paciente tenía insomnio si presentaba dicho síntoma por al menos el 25% de su permanencia hospitalaria al momento de la entrevista, se consideró presencia de insomnio cuando existía alguna de estas alteraciones: a) Insomnio inicial definido como la dificultad para conciliar el sueño, b) Insomnio de mantenimiento como la dificultad para sostener el sueño una vez iniciado y c) Insomnio del despertar como el despertar precoz con deseo de seguir durmiendo, por no haber dormido lo suficiente, no haber descansado o amanecer con el humor alterado (despertar distímico) (4).

La información se recogió en hoja ad-hoc (Anexo 1), en la que se consignó el servicio de hospitalización, número de historia clínica y de cama, edad, sexo, los dos principales diagnósticos médicos, el número de días de hospitalización y de días con insomnio inicial, de mantenimiento y de despertar, y si se había registrado el insomnio en la historia clínica en la evolución médica diaria o en las notas de enfermería.

TABLA 1: Frecuencia del insomnio y de su registro en pacientes hospitalizados

	Total	Hombres	Mujeres
Número total de pacientes encuestados	97	48 (48.5%)	49 (51.5%)
Edad prom. Pacientes (DS)	44.4 (21.6)	45.4	43.4
Edad prom. Pacientes con insomnio (DS)	44.5 (21.6)	46.5	42.5
Edad prom. Pacientes sin insomnio (DS)	46.2 (21.5)		
Frecuencia			
Pacientes con algún tipo de insomnio	76 (78.4%)	37 (77%)	39 (79%)
Insomnio inicial :	63 (64.9%)		
Insomnio mantenimiento :	68 (70.1%)		
Despertar distímico :	49 (50.5%)		
I. Inicial + I. Mantenimiento :	59 (60.8%)		
I. inicial + despertar distímico :	41 (42.3%)		
I. Mantenimiento + despertar distímico :	41 (42.3%)		
Insomnio total (tres clases juntas) :	26 (26.8%)		
Registro de insomnio			
Médico :	3 (3.1%)		
Enfermería :	0 (0%)		

Recogidos los datos se analizaron de acuerdo a la edad y sexo. Se contrastaron los promedios de días de los tipos de insomnio en función del sexo mediante la prueba t de Student. En el contraste del porcentaje de pacientes con insomnio y sus tipos en función del sexo empleamos la prueba chi-cuadrado. Se estableció que las diferencias eran estadísticamente significativas si $p \leq 0.05$. También se intentó observar si el insomnio tenía relación con alguna patología en particular.

RESULTADOS

En el periodo de Noviembre de 1998 a Enero de 1999 se admitieron 99 pacientes a los Servicios de Hospitalización de Medicina y Enfermedades Infecciosas y Tropicales, de ellos fueron excluidos dos pacientes por deterioro significativo de conciencia que impedía realizar la entrevista, quedando la población de estudio integrada por 97 pacientes.

Fueron 49 (51.5%) mujeres y 48 (48.5%) varones. Estuvo presente el insomnio en 76 pacientes, representando el 78.4% del total de la población evaluada. No hubo diferencia de distribución del insomnio según sexo.

La edad promedio global fue 44.4 años, la edad entre pacientes con insomnio y sin él no fue diferente. La edad promedio de las mujeres con insomnio fue similar a la de los hombres con insomnio.

El 76.4% de los pacientes manifestaron algún tipo de insomnio, siendo el más frecuente el insomnio de mantenimiento ya sea solo (5 casos) o asociado al insomnio inicial (54 casos) (Tabla N°1).

Sólo fue registrado el insomnio en la evolución médica en 3 de los pacientes.

El diagnóstico médico de los pacientes evaluados fue variado, hubo enfermedades infectocontagiosas, autoinmunes, cardiovasculares, endocrinológicas, neurológicas, neoplásicas. Aunque la distribución del insomnio no fue diferente según etiopatogenia, llamó la atención que los pacientes con SIDA tuviesen una frecuencia mayor en cada una de las clases de insomnio al compararlos con el resto de los pacientes.

El tiempo promedio de hospitalización de los pacientes en el momento de la entrevista fue de 12 días, el del insomnio inicial fue de 7.8 días, del de mantenimiento fue de 7.1 días y del de despertar fue de 8.3 días.

DISCUSION

Se evaluó la presencia de insomnio durante la hospitalización, la frecuencia de insomnio previa no fue recogida ex profeso de la historia clínica. En el formato del Hospital Nacional Cayetano Heredia se consigna el sueño dentro de las funciones biológicas, como un ítem impreso y listo para su registro, consideramos que siendo una política adecuada no impacta totalmente en la conducta médica ya que no se constituye en un elemento a evolucionar, suponemos que generalmente el médico que realiza la historia de ingreso del paciente, llena el formulario en forma mecánica, pero no lo considera prioritario como para establecer su seguimiento a lo largo de la hospitalización. Por ello hemos querido poner de manifiesto esta observación empírica y presentamos la frecuencia de insomnio dentro del hospital y la contrastamos con lo recogido por el personal médico y de enfermería en sus evoluciones diarias.

Esta investigación arroja dos hallazgos importantes: primero, el insomnio es un trastorno común en un hospital general, lo que ha sido señalado también por otras investigaciones (5, 6); y segundo que existe omisión en su registro en las historias clínicas; no siendo casi nunca reconocido por los médicos o enfermeras que asisten a los pacientes como un problema influyente en la enfermedad de fondo. Cabe resaltar que ningún paciente refirió espontáneamente su insomnio y podría ser esto reflejo de una inadecuada relación médico paciente (7).

La alta frecuencia de insomnio encontrada no debe sorprender, pues la población evaluada se estaba significativamente enferma, por lo que no es excepcional observar que casi las $\frac{3}{4}$ partes de ellos padezcan de algún tipo de insomnio.

La proporción de insomnio encontrada fue similar a la referida por el Dr. Horst-Helmut y colaboradores en una investigación semejante (6), realizada en una muestra de 222 pacientes de un hospital de veteranos de California, de ellos 75 (33%) padecían de insomnio y ninguno fue consignado en las historias clínicas.

La ausencia de cualquier reconocimiento acerca del sueño es consistente con investigaciones mencionadas en el trabajo de Horst-Helmut y colaboradores, donde hace referencia a una revisión de 10,000 historias clínicas en 5 hospitales generales de California que implicaban a su vez un promedio de 50,000 entrevistas con pacientes, y en las que el sueño sólo fue mencionado 123 veces. Asimismo una revisión de 2 millones de

certificados de defunción en los Estados Unidos en 1988, reveló solo 3 casos en los que un desorden de sueño fue mencionado como el primer diagnóstico y otros 49 en los que se mencionó como segundo diagnóstico.

A pesar de que no queda duda en que existe una significativa omisión el registro del insomnio, nuestra investigación muestra algunas limitaciones, ya que registramos las repercusiones del mismo durante la vigilia ni se hizo una ponderación objetiva del trastorno en los pacientes, Sin embargo respecto a este último aspecto habremos de señalar ha sido documentada una estrecha correlación entre las apreciaciones del paciente sobre su sueño y el registros polisomnográficos correspondientes (8).

Queda por resolver la interrogante: ¿Por qué el insomnio y los trastornos del sueño son subestimados por la profesión médica?, podemos especular que parte de la respuesta podría encontrarse en deficiencias en la enseñanza de la medicina, la que aunque destaca al sueño como una función biológica, no enfatiza su importancia en la recuperación de los pacientes. De otro lado, la indagación sobre la calidad del sueño, implica un acercamiento más íntimo al paciente y esto tiende en la actualidad a dejarse de lado, en especial si los médicos se encuentran en situaciones de estrés o debido a rasgos de su personalidad por los cuales les resultaría difícil establecer buenas relaciones con los enfermos.

Una manera como a corto plazo puede facilitarse el registro del insomnio en las historias clínicas, sería agregando una sección tabulada pre-codificada a la hoja del gráfico de las funciones vitales, y para lograr resultados en el mediano plazo, enfatizar en la enseñanza médica de pre y postgrado la importancia del sueño normal para una pronta recuperación del paciente.

Correspondencia:

Dr. Jaime Arias Congrains
Servicio de Psiquiatría. Hospital Nacional Cayetano
Heredia. Av. Honorio Delgado s/n San Martín de Porres
Lima, Perú.
e-mail: jarias@upch.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dinges David, Ball Eric, Fredrickson Paul, Kiley James, Kryger Meir; Richardson, Gary; Rogus Susan, Sheldon Stephen, Wooten Virgil & Zepf Bill. Recognizing problem sleepiness in your patients American Family Physician; 1999; Feb 15 vol. 59 Issue 4 P 937- 44.
2. Rubinstein I, Daughton DM, Rennard Stephen. Physician reporting of and referral for patient complaints about sleep disorders. Southern Medical Journal 1996; Vol. 89: 5: 483-486.
3. Zepf Bill, M.D. Problem Sleepiness: an often unrecognized condition. American Family Physician: 1999; Feb 15. Vol. 59 Issue 4 p 962, 770, 773.
4. Organización Mundial de la Salud: Clasificación Internacional de Enfermedades (Décima revisión: CIE – 10), Ginebra, 1995. 226-228.
5. Hattori Takao. Clinical study of insomnia, a common disorder in primary care: from a viewpoint of consultation liaison pschiatry. The Japanese Journal of psychiatry and neurology . Vol. 45; 4: 375-378.
6. Horst-Helmut Meissner; Ann Riemer; Silverio M Santiago; Myron Stein; Michael D. Goldman MD, Scd & Adrian J. Williams Mb. Failure of physician documentation of sleep complaints in hospitalized patients. Western Journal of Medicine: Sep 1998; 169; 3: 146-149.
7. Mulanovich V. La relación médico-paciente en dos hospitales docentes de Lima (Tesis de Bachiller).Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1990.
8. Kryger, M. H., Steljes, D., Pouliot, Z., Neufeld, H., Odynski, T. Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: Experience with zolpidem Sleep,1991; 14(5), 399-407

Insomnio en pacientes adultos ambulatorios de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

PACHECO QUESADA Gerardo Manuel, REY DE CASTRO MUJICA Jorge *

SUMMARY

Objective: To know the frequency and characteristics of insomnia in patients evaluated in the internal medicine offices. **Material and methods:** We realized a cross sectional and descriptive study during February and March 2001. We used a validate questionnaire of 34 questions. **Results:** We inquired 330 patients: 72 (22%) males and 258 (78%) females. The frequency of insomnia was 48%, with 12% reporting occasional insomnia and 19% chronic insomnia. 34% insomnia patients used self-prescribed medicines. Only 60 (38%) patients asked their physician about the sleep problems. The most recommended treatment by physicians was medicines, mainly benzodiazepines. **Conclusions:** The study found an increased frequency of insomnia in patients of internal medicine offices. Insomniac patients usually don't visit their physicians to discuss their sleep problems. Both, physicians and patients used pharmacological therapies more often than non pharmacologic therapies for the insomnia treatment. (*Rev Med Hered 2003; 14: 63-68*).

KEY WORDS: Insomnia, occasional insomnia, chronic insomnia.

RESUMEN

Objetivo: Conocer la frecuencia y características asociadas al insomnio en pacientes adultos que asisten a la consulta de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. **Material y métodos:** Estudio transversal y descriptivo, realizado los meses de Febrero y Marzo del 2001. Se empleó una encuesta validada de 34 preguntas. **Resultados:** Encuestamos 330 pacientes: 72 (22%) hombres y 258 (78%) mujeres. Tenían insomnio 157 (48%) pacientes, 39 (12%) fue insomnio ocasional y 118 (36%) insomnio crónico. Treintaicuatro por ciento de insomnes señalaron que habían usado o usaban medicamentos para dormir. Sólo 60 (38%) señalaron que habían consultado alguna vez con un médico por problemas para dormir. El tratamiento más recomendado por los médicos fue con medicamentos, fundamentalmente benzodiazepinas. **Conclusiones:** La frecuencia del insomnio en pacientes adultos atendidos en la consulta de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza es elevada. Los pacientes insomnes no suelen consultar por esta molestia. Tanto médicos como pacientes emplean con mayor frecuencia terapias farmacológicas que no farmacológicas en el manejo de este síntoma. (*Rev Med Hered 2003; 14:63-68*).

PALABRAS CLAVE: Insomnio, insomnio ocasional, insomnio crónico.

* Médico Neumólogo. Profesor Asociado Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCION

El insomnio es la queja de un sueño inadecuado, síntoma de alguna condición que interfiere con el dormir de una persona resultado de factores biológicos, físicos, psicológicos y ambientales (1).

Tradicionalmente se ha dividido al insomnio según su naturaleza en: insomnio de conciliación (dificultad para iniciar o conciliar el sueño), insomnio de mantenimiento (despertares frecuentes o prolongados), despertar temprano (pacientes que se levantan más temprano de lo que quisieran) y sueño no restaurador a pesar de haber dormido un número adecuado de horas.. Es importante señalar que la mayoría de las personas que padecen insomnio sufren más de una categoría (1).

En 1984, la National Institute of Mental Health (NIMH) Consensus Conference dividió al insomnio en: transitorio (dura menos de una semana), ocasional o a corto plazo (entre una a tres semanas) y crónico (tres semanas o más de duración) (2).

El insomnio es el trastorno del sueño más común en los Estados Unidos. La prevalencia ha sido estimada en aproximadamente un tercio de la población adulta (3-7). El insomnio es 1.3 veces más frecuente en la mujer que en el hombre y la incidencia se incrementa con la edad ya que es 1.5 veces más frecuente en individuos mayores de 65 años que en los menores de esta edad (8-11).

El insomnio es una condición heterogénea y puede ser causado por una variedad de factores. Entre las causas de insomnio transitorio y ocasional tenemos: cambios en el ambiente para dormir, cambios en el horario de trabajo, ruido excesivo, eventos que producen estrés como pérdida de la pareja o familiar, pérdida de empleo, enfermedad aguda médica o quirúrgica y medicamentos (12). El insomnio crónico puede ser causado por el uso crónico de drogas o alcohol, una variedad de trastornos médicos o psiquiátricos y diversos trastornos primarios del sueño (12-14). Por lo tanto, es fundamental para una terapia adecuada establecer la condición subyacente.

Las consecuencias del insomnio han sido ampliamente estudiadas. Se ha demostrado asociación entre el deterioro de la calidad de vida e insomnio (15). La mayoría de las personas que lo padecen se quejan de deterioro en su rendimiento cotidiano, cansancio, dificultades para concentrarse, problemas de memoria y trastornos en el estado de ánimo (15-16). El insomnio esta asociado a mayor riesgo de tener dificultades en

los estudios, el trabajo y relaciones interpersonales.

La prevalencia de los desórdenes del sueño y en especial del insomnio y sus consecuencias en la calidad de vida, así como los riesgos de comorbilidad asociada, han sido evaluados ampliamente en la literatura extranjera. Ya que no contamos con este tipo de estudios en nuestro medio, nos propusimos realizar el presente trabajo con el objetivo de conocer la frecuencia y características asociadas a este síntoma en pacientes adultos ambulatorios de medicina interna del Hospital A. Loayza.

MATERIAL Y METODOS

Estudio transversal y descriptivo en pacientes adultos ambulatorios de medicina interna del Hospital A. Loayza.

Para elegir el tamaño muestral se usó la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q}{E^2}$$

En un estudio previo (17) se encontró una prevalencia de insomnio del 69%, por lo tanto considerando:

$Z_{\alpha} = 1.96$ $p = 0.69$ $q = 0.31$ y $E = \pm 0.05$ se obtiene: $n = 329$. Con fines prácticos se tomó $n = 330$.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos que acudían al consultorio de medicina interna y aceptaban su participación.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con dificultades para llenar el cuestionario v.g. trastornos cognitivos, defectos visuales, analfabetos, etc.

La información se obtuvo por medio de un cuestionario autoadministrado de 34 preguntas que fue desarrollado en forma voluntaria, anónima y en un formato escrito. El cuestionario fue elaborado en base a cuestionarios de la National Sleep Foundation (4,9) y de Hypnos Instituto del Sueño, adecuando los términos a la realidad de la población objetivo. El cuestionario fue sometido previamente a prueba piloto y validez de constructo en 30 pacientes. El estudio se realizó durante los meses de Febrero y Marzo del 2001 en los consultorios de medicina interna del Hospital A. Loayza.

Se definió como paciente con insomnio al que consideraba que actualmente tenía dificultades para dormir. Según su duración, se clasificó al insomnio en ocasional y crónico. Se definió insomnio ocasional a los que referían sintomatología menor de 3 semanas, e insomnio crónico a los que presentaban más de 3 semanas con este síntoma. Las respuestas sobre síntomas relacionadas a trastornos del sueño fueron consideradas afirmativos si el encuestado marcaba “muchas veces” o “siempre”.

Los datos obtenidos se almacenaron en la base de datos de EXCEL 2000 y se procesaron estadísticamente en el programa Epi-Info 2000. Se consideró diferencia estadísticamente significativa un valor $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 330 encuestados en el mismo número de pacientes. Fueron 72 (22%) hombres y 258 (78%) mujeres. La edad media fue de 39 ± 14 años [25 - 53]. La población agrupada por edad estuvo constituida por 179 (54%) pacientes entre 18 y 40 años, 137 (42%) entre 41 y 65 años y 14 (4%) con más de 65 años de edad. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 23 ± 3 [20 - 26]. Doscientos veintiocho (69%) tuvieron IMC normal (IMC entre 18 y 25), 16 (5%) eran desnutridos (IMC < 18) y 86 (26%) obesos (IMC > 25). No hubo encuestados con obesidad mórbida (IMC > 40) (tabla N°1) .

Ciento cincuenta y siete (48%) encuestados presentaban insomnio y según su duración 39 (12%) tuvieron insomnio ocasional y 118 (36%) crónico (Figura N°1). Por su naturaleza, 63 (40%) casos presentaron insomnio de conciliación, 76 (48%) insomnio de mantenimiento y 75 (48 %) despertares tempranos (Figura N°2).

Ciento tres (66%) insomnes indicaron que habían usado o usaban algún método para mejorar sus dificultades para dormir. Dentro de los mencionados se encuentran : medicamentos (34%), lectura (12%) y ejercicio físico (11%). Entre los medicamentos, 70% señaló que empleaban sustancias del grupo de las benzodiazepinas (Figura N°3).

Noventa y siete (62%) insomnes jamás habían consultado con un médico por este síntoma y sesenta (38%) lo había hecho en alguna oportunidad (gráfico 4). De este último grupo sólo 49 (82%) recibieron tratamiento. El medicamento más recomendado por los médicos perteneció al grupo de las benzodiazepinas (77%) con el diazepam como producto específico más frecuente.

TABLA 1 : CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN (n=330).

	No DE PACIENTES y %
SEXO	
Masculino	72 (22%)
Femenino	258 (78%)
EDAD	
39 +/- 14 años [25 - 53]	
Entre 18 y 40 años	179 (54%)
Entre 41 y 65 años	137 (42%)
> 65 años	14 (4%)
IMC	
23 +/- 3 [20 - 26]	
Normal (18 - 25)	228 (69%)
Desnutrición (< 18)	16 (5%)
Obesidad (> 25)	86 (26%)

FIGURA N° 1

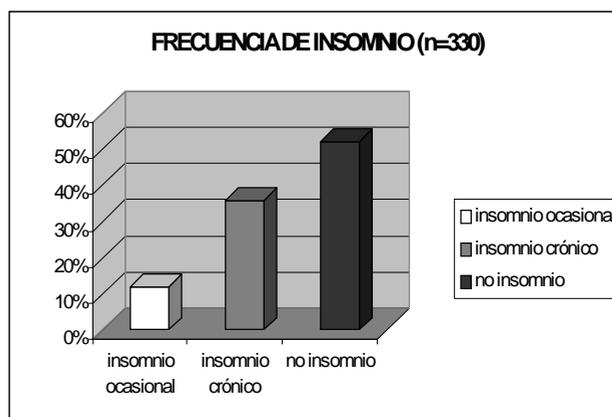
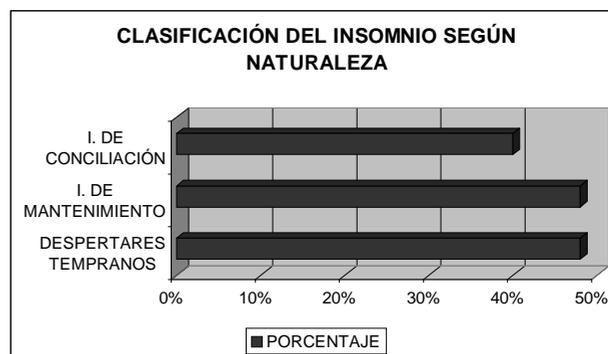


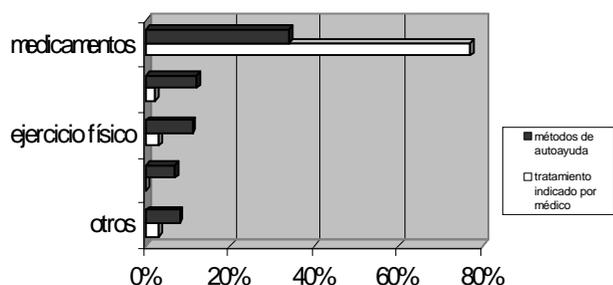
FIGURA N° 2



*NOTA: un paciente con insomnio puede estar en más de una categoría.

FIGURA N°3

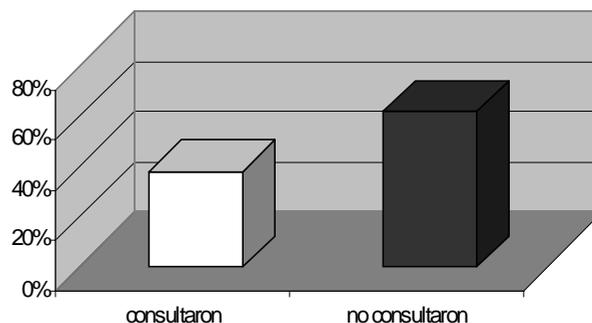
MÉTODOS DE AUTOAYUDA Y TRATAMIENTO INDICADO POR MÉDICO EN PACIENTES INSOMNES



*NOTA : los pacientes podían marcar más de una respuesta

FIGURA N°4

MÉTODOS DE AUTOAYUDA Y TRATAMIENTO INDICADO POR MÉDICO EN PACIENTES INSOMNES



Identificamos 71 (22%) pacientes con ronquido , de los cuales 53 (16%) eran mujeres y 18 (6%) varones (p=0.6). Ochenta y seis (26%) pacientes presentaron somnolencia diurna y 13 (4%) pausas respiratorias durante el dormir. Seis (2%) pacientes tenían ronquido, somnolencia diurna y pausas respiratorias durante el dormir (Figura N°4).

DISCUSION

La población que se atiende en consultorios de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza es básicamente femenina, motivo por el cual 78% de la muestra estuvo constituida por mujeres.

En nuestro estudio se encontró una alta frecuencia de insomnio (48%) comparable a lo que publica la literatura mundial. Shochat y colaboradores encuentran una prevalencia de insomnio de 69% en pacientes ambulatorios de medicina, correspondiendo 50% a insomnio ocasional y 19% a insomnio crónico (17) . En nuestro medio, Villar y col. encontraron una frecuencia de 72% en adultos mayores hospitalizados y 60% en ambulatorios (18) . Rey de Castro y Hernández describieron la presencia de insomnio en 41% de hombres y 39% de mujeres que acuden al consultorio de neumología (19). En general, los diferentes estudios muestran una prevalencia mayor en pacientes ambulatorios de medicina que la población general, lo que refleja el impacto que las enfermedades médicas y psiquiátricas pueden tener sobre los patrones de sueño (12-14,20).

A diferencia de otros estudios (17), identificamos una mayor cantidad de pacientes insomnes crónicos que ocasionales. Esto puede explicarse por la mayor proporción de mujeres encuestadas, la que es más

propensa al desarrollo de insomnio crónico (1,21) . Este tipo de insomnio es de particular importancia pues esta asociado a trastornos médicos o psiquiátricos, uso de medicamentos (teofilina, beta-bloqueadores, corticoides, tiroxina, broncodilatadores), y trastornos primarios del sueño; requiriendo por lo tanto evaluación clínica exhaustiva y mayores estudios para la identificación de su causa (12,21)

Como se observa en éste y otros estudios (3,17) la mayoría de pacientes caen en más de una categoría si son clasificados según naturaleza. Sin embargo esta clasificación sigue teniendo validez ya que puede orientar a ciertas patologías (21). Así por ejemplo, el síndrome de piernas inquietas se presenta con insomnio de conciliación, la depresión con despertares tempranos, mientras que el síndrome de apnea-hipopnea del sueño puede causar insomnio de conciliación en menores proporciones,

Los pacientes con insomnio no suelen buscar ayuda profesional y tienden a automedicarse o a consumir alcohol, cafeína o tabaco para aliviar su sintomatología (1-2,21). Ancoli-Israel y Roth encontraron 23% de insomnes en población general que se automedicaban.(3) En este estudio 34% insomnes había usado o usaban medicamentos para dormir, principalmente benzodiazepinas. Este alto porcentaje podría estar asociado al sexo femenino predominante y a trastornos somáticos y emocionales.(22,23) Los pacientes con estas características tienen mayor riesgo de consumo de benzodiazepinas y psicotrópicos en general (22). El problema con el uso de las benzodiazepinas son sus efectos secundarios: desarrollo de tolerancia, insomnio de rebote, alteración del rendimiento psicomotor, dependencia y depresión respiratoria (24,25).

Un importante hallazgo de este estudio es que la mayoría insomnes no suelen buscar ayuda profesional. Sólo 38% de insomnes había consultado alguna vez con un médico por problemas para dormir. Ancoli-Israel y Roth encuentran una cifra del 31% en población general y Shochat y col. 29 % en pacientes de medicina general (17). La mayoría de insomnes no considera su sintomatología como un problema importante y no busca ayuda profesional (2). Otro aspecto que debemos considerar es que los médicos no suelen reconocer estos trastornos. Dos estudios sobre insomnio en pacientes de medicina general (21) encontraron que los médicos no reconocieron insomnio severo en 60-64% de casos. Estos estudios indicaron que los médicos no fueron concientes de la alta tasa de psicopatología y abuso de sustancias entre los pacientes. No sorprende que gran mayoría de insomnes permanezcan sin diagnóstico y por lo tanto, sin tratamiento (21) .

En el tratamiento del insomnio debemos considerar que es un síntoma más que un trastorno específico y por lo tanto su manejo depende de la causa subyacente; lo que obliga al médico responsable a establecer un adecuado diagnóstico. En nuestro estudio el tratamiento más recomendado por los médicos fue la terapia farmacológica. La terapia no farmacológica fue recomendada en pocas ocasiones. Esto contrasta con estudios extranjeros (3,20) probablemente por el escaso conocimiento e importancia a la terapias no farmacológicas en nuestro medio. Tanto las terapias no farmacológicas como las farmacológicas son importantes en el manejo del insomnio (24 – 29).

Entre las terapias no farmacológicas podemos mencionar: higiene del sueño, terapia de relajación, terapia de control de estímulos y terapia de restricción de sueño (26,27). Entre las terapias farmacológicas disponemos de hipnóticos benzodiazepínicos (flurazepam, estazolam, triazolam, lorazepam y clonazepam) y no benzodiazepínicos (zolpidem, zaleplon). Si bien en nuestro medio es frecuente el uso de medicinas tradicionales, como la valeriana, existe poca evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de estos productos (2) .

En general, los hipnóticos deben usarse por menos de 3 ó 4 semanas o en forma intermitente (una o dos noches por semana). Además se recomienda una disminución gradual de la dosis antes de su interrupción completa. En el estudio encontramos que dentro de los medicamentos fueron las benzodiazepinas las más usadas y dentro de éstas el diazepam. Éste producto no ha sido aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) para tratamiento del insomnio.

La dependencia y tolerancia son las mayores desventajas con el uso de benzodiazepínicos a largo plazo (24,30) . Los no benzodiazepínicos muestran menor desarrollo de tolerancia e insomnio de rebote incluso cuando son usados en forma intermitente (3).

El ronquido representa un sonido inspiratorio producido por la vibración de los tejidos blandos de la vía aérea superior durante el sueño. Es un síntoma común en la población general y es más prevalente en hombres que mujeres (32). Debido a que el ronquido puede ser síntoma del síndrome de apnea-hipopnea del sueño, debemos reconocer cuándo es patológico (32). Así, un paciente con ronquido de tono alto, somnolencia diurna y pausas respiratorias durante el sueño puede orientarnos a este síndrome (33,34) . Su prevalencia ha sido estimada en 4% en hombres y 2% en mujeres y es uno de los trastornos primarios del sueño más frecuentes (32). En nuestro estudio encontramos 2% de pacientes con ronquido significativo, somnolencia diurna y apneas durante el dormir.

Es necesario resaltar dos limitaciones de este estudio. La primera está referida a la predominancia del género femenino y que refleja la población que asiste a un hospital de este tipo. La segunda se refiere a la definición de paciente con insomnio: paciente que consideraba que actualmente tenía dificultades para dormir. Esto significa que la frecuencia del insomnio hallada en el estudio podría estar subestimada, ya que la pregunta así formulada excluiría los pacientes que han tenido insomnio en el pasado.

En conclusión, la frecuencia del insomnio en pacientes ambulatorios de medicina interna del Hospital A. Loayza es elevada, predomina la forma crónica de insomnio y muchos insomnes no consultan con el médico por este síntoma. Tanto médicos como pacientes emplean terapias fundamentalmente farmacológicas para su manejo.

Correspondencia:

Dr. Gerardo Pacheco Quesada
Gral. Borgoño 269 Pueblo Libre
Correo electrónico: gmpq@viabcp.com
Telf: 4231371

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hauri PJ. Insomnia. Clinics in Chest Medicine 1998; 19: 157-68.
2. Walsh J. Insomnia: Assessment and Management in Primary Care. Sleep 1999; 22(suppl.2): S402-12.

3. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of Insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey I. *Sleep* 1999; 22(suppl.2): S347-53.
4. Stalé P, Inger H, Geir H, Havik O, Kvale G y col. Prevalence of insomnia in the adult norwegian population. *Sleep* 2001; 24: 771-9.
5. Sutton D, Moldofsky H, Badley E. Insomnia and health problems in Canada. *Sleep* 2001; 24: 665-70.
6. Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the japanese general population. *Sleep* 2000; 22: 41-7.
7. Rosekind M. The epidemiology and occurrence of insomnia. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 4-
8. Gillin J, Byerley W. The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990; 322: 239-48.
9. Prinz P. Sleep and sleep disorders in older adults. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 139-46.
10. Ohayon M, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S, Priest R. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 360-6.
11. Foley D, Monjan A, Simonsick E, Wallace R, Blazer D. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6800 persons over three years. *Sleep* 1999; 22 (suppl. 2): S366-72.
12. Spielman AJ, Nunes J, Glovinsky PB. Insomnia. *Neurologic Clinics* 1996; 14: 513-43.
13. Katz D, McHorney C. Clinical Correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1099-107.
14. Chokroverty S. Diagnosis and treatment of sleep disorders caused by comorbid disease. *Neurology* 2000; 54(suppl.1): S8-15.
15. Zammit GK, Weiner J, Damato N, Sillup G, McMillan Ch. Quality of life in People with Insomnia. *Sleep* 1999; 22(suppl.2): S379-85.
16. Roth T y Ancoli-Israel S. Daytime consequences and correlates of Insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey II. *Sleep* 1999; 22(suppl.2): S354-8.
17. Shochat T, Umphress J, Israel A, Ancoli-Israel S. Insomnia in Primary Care Patients. *Sleep* 1999; 22 (suppl. 2): S359-65.
18. Villar D, Varela L, Chigne O. Evaluación geriátrica integral en pacientes hospitalizados y ambulatorios. *Bol Soc Peru Med Inter* 2000; 13: 143-50.
19. Rey de Castro J, Hernández J. Síntomas relacionados al síndrome apnea-hipopnea obstructiva del sueño e insomnio. ¿Son estos frecuentes en el consultorio de neumología del adulto?. *Bol Soc Peru Med Inter* 2000; 13: 196-200
20. Simon G, VonKorff M. Prevalence, burden and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1417-23.
21. Sateia M, Doghramji K, Hauri P, Morin Ch. Evaluation of chronic insomnia: An American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep* 2000; 23: 243-308.
22. Ohayon M, Cautlet M. Insomnia and psychotropic drug consumption. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1995; 19: 421-31.
23. Brower K, Aldrich M, Robinson E, Zucker R, Greden J. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 399-404.
24. Kupfer DJ, Reynolds, CF. Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997; 336: 341-6.
25. Roth, T. Management of insomniac patients. *Sleep* 1996; 19: S52-7.
26. Hohagen, F. Nonpharmacological treatment of insomnia. *Sleep* 1996; 19: S50-1.
27. Bootzin R, Perlis M. Nonpharmacologic treatments of insomnia. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 37-41.
28. Morin C, Colecchi C, Stone J. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 991-9.
29. Smith MT, Perlis M, Park A, Smith MS, Pennington J y col. Comparative Meta-Analysis of Pharmacotherapy and Behavior Therapy for Persistent Insomnia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 5 -11.
30. Holbrook, AM, Crowther, R, Lotter, A. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Cand Med Assoc J* 2000; 162: 225-30.
31. Walsh J, Roth T, Randazzo A, Erman M, Jamieson A y col. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2001; 23: 1087-96.
32. Young T, Palta M, Dempis J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
33. Redline S, Strohl M. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 1998; 19: 1-19.
34. Dodge R, Cline M, Quan S. The natural history of insomnia and its relationship to respiratory symptoms. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1797-800.

Accidentes de tránsito en carreteras e hipersomnia durante la conducción. ¿Es frecuente en nuestro medio? La evidencia periodística.

REY DE CASTRO Jorge *

SUMMARY

Objetive: To determine the sleepiness during driving and road traffic accidents relationship, according journal reports. *Material and methods:* We reviewed news information related to road traffic accidents that were published in “El Comercio” daily journal between 1999-2000. *Results:* During two years 73 articles and 112 traffic accidents were reported by journalists. Fifty-three (48 %) road traffic accidents could be related to sleepiness during driving. Accidents produced 385 dead passengers and 839 injuries according to the journal information. The “mortality rate” was 9.7 and “morbidity rate” 20.6 in road traffic accidents related to sleepiness in bus drivers. *Conclusion:* The information suggest that hipersomnia during driving could produce accidents on the road with an unknown prevalence and high morbidity and mortality. It’s necessary to conduct new studies related to this topic. (*Rev Med Hered 2003; 14:69-73*).

KEY WORDS: Traffic accidents, alertness, sleepiness, drowsy drivers, sleep apnea,.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación de hipersomnia y los accidentes de tránsito, según la información periodística. *Material y métodos:* Se revisó sistemáticamente la información periodística relacionada a los accidentes de tránsito de las carreteras publicados en el diario “El Comercio” entre los años 1999-2000. *Resultados:* En ese periodo se escribieron 73 artículos que dieron cuenta de 112 accidentes. Cincuenta y tres 53 (48 %) podrían haber estado relacionados a hipersomnia durante el manejo. De acuerdo a esta fuente todos los accidentes causaron un total de 385 muertos y 839 heridos y “la tasa de mortalidad y morbilidad” en los accidentes de ómnibus, probablemente relacionados a hipersomnia, fue 9.7 y 20.6 respectivamente. *Conclusión:* Con las limitaciones relacionadas a la fuente de información, estos datos sugieren que la hipersomnia durante el manejo causa accidentes de tránsito en nuestro medio cuya prevalencia desconocemos. Asimismo esta información sugiere que los accidentes estarían relacionados a una alta tasa de morbi-mortalidad. Es necesario ampliar la investigación en esta área. (*Rev Med Hered 2003; 14:69-73*).

PALABRAS CLAVE: Accidentes de tránsito, alerta, hipersomnia, choferes somnolientos, síndrome apnea sueño.

* Médico Neumólogo, Clínica Anglo Americana
Profesor Asociado de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

INTRODUCCION

La fatiga e hipersomnias (HS) de los conductores durante el manejo han sido descritas como causa de accidentes de tránsito tanto en la ciudad como carreteras. Esta información se encuentra debidamente sustentada en publicaciones foráneas. (1,2,3,4,5). El chofer bajo efecto de la fatiga disminuye progresivamente la atención durante el manejo y pierde capacidad de respuesta ante condiciones específicas que exigen reacciones inmediatas cuando circula por las carreteras. Pestañear y dormir durante el manejo son formas extremas de pérdida de la atención (6). Habitualmente los accidentes producidos en estas circunstancias tienen alto costo en términos de pasajeros muertos, heridos y pérdidas materiales. Se estima que entre 4-30 % (4) de los accidentes de carreteras son producidos por el cansancio o sueño durante el manejo. Las cifras son variables ya que la metodología de estudio y calificación de los eventos difiere entre investigadores.

De acuerdo al Ministerio de Transportes y Comunicaciones el año 1995 se produjeron 27427 colisiones y 3576 volcaduras, desafortunadamente la fuente no distingue entre accidentes ocurridos en carreteras y zona urbana (7). Tampoco es posible conocer qué lugar ocupan los accidentes de tránsito como causa de mortalidad en el Perú ya que el Ministerio de Salud agrupa bajo el ítem 17 la variable "traumatismos y envenenamiento" sin discriminar muertes por traumatismos relacionados a accidentes de tránsito (8).

Los resultados que aquí se presentan pretenden revisar sistemáticamente la información periodística relacionada a los accidentes de tránsito en carreteras producidos por hipersomnias durante el manejo como una aproximación inicial al problema.

MATERIAL Y METODOS

La información fue obtenida de Departamento de Investigación Periodística y Archivo (DIPA) de la oficina central del diario "El Comercio". La revisión comprendió material publicado por la referida empresa editorial los años 1999 y 2000. La búsqueda fue realizada en el sistema interno del DIPA con el programa Escalibur y los textos de los artículos obtenidos en fotocopias a partir del archivo en microfilm. La palabra clave empleada fue "accidentes de tránsito".

Para la selección de la información se emplearon los siguientes criterios: Artículos periodísticos de carácter informativo que dieran cuenta de accidentes de tránsito

ocurridos en carreteras del territorio nacional independientemente de la(s) supuesta(s) causa(s) que lo(s) originaron, tipo de vehículo motorizado involucrado, edad del conductor, condición formal o informal del chofer o empresa de transportes o tamaño y ubicación del artículo en el diario. Se excluyeron: accidentes ocurridos en Lima metropolitana, comentarios editoriales, cartas al editor, material periodístico de contenido normativo o de seguros contra accidentes o estadísticas relacionadas al tema así como accidentes de tránsito en el extranjero. El accidente identificado por el lugar de suceso o condiciones del mismo sólo fue registrado una vez para los efectos del análisis cuantitativo. Los resultados fueron analizados en forma porcentual simple.

Definiciones

Los accidentes de carreteras fueron clasificados de acuerdo a las siguientes pautas:

Accidente tipo "A": El periodista comenta en el titular o texto del artículo que el chofer se quedó dormido o se habría quedado dormido antes del accidente (9,10).

Accidente tipo "B": El accidente ocurre en circunstancias que hacen sospechar que el chofer se habría quedado dormido (11,12). Para ello el contenido del artículo debe cumplir por lo menos con dos de los siguientes criterios: 1) El accidente ocurre entre las 00:00-07:00 horas ó 13:00-15:00 horas, 2) En el lugar del accidente el chofer no deja evidencia de haber recurrido a maniobra evasiva para evitar la colisión, 3) La colisión es frontal, 4) La unidad motorizada invade carril contrario sin causa aparente, 5) La unidad motorizada cae a un barranco o río o choca con la defensa de puente o poste u otra edificación fija sin causa aparente, 6) El chofer viaja sólo, y 7) El chofer involucrado no trabajó acompañado de copiloto y la jornada de manejo fue prolongada (> de 8 horas) a juzgar por el comentario del periodista y/o los pasajeros que fueron entrevistados.

Accidente tipo "C": Sólo cumple uno de los criterios señalados en B. Las condiciones en que se produjo el accidente sugieren que la HS estuvo involucrada pero concluir que podría ser la causa de accidente sería muy forzado o especulativo (13,14).

Accidente Tipo "D": La información del artículo no permite extraer conclusiones relacionadas a la probable causa del accidente (15,16).

Accidente Tipo "E": Definitivamente la HS durante el manejo no fue causa del accidente (17,18).

RESULTADOS

Entre los años 1999 y 2000 el diario El Comercio publicó 73 artículos periodísticos dando cuenta de 112 accidentes de tránsito ocurridos en las carreteras del país. Doce (11%) fueron del tipo "A", cuarenta y uno (37%) "B", dos (1%) "C", veintiocho (25%) "D" y veintinueve (26%) "E".

Las unidades directamente involucradas en el accidente fueron ómnibus 38 (34%), camiones 31 (27%), automóviles 23 (21%), camionetas 13 (12%) y unidades tipo combi 7 (6%). De acuerdo a la información periodística estos accidentes causaron 385 muertes y 839 heridos. La "tasa de muertos" por accidente fue 3.4 y "la de heridos" 7.4.

Cincuenta y tres accidentes fueron de tipo "A" y "B" y en este caso cuarenta y tres (81%) unidades fueron ómnibus y camiones. Para estos accidentes la "tasa de muertes" por accidente fue 5.5 y "la de heridos" 12.6. Si sólo se calcula la "tasa de muertos y heridos" por accidentes de tipo "A" y "B" producidos exclusivamente por ómnibus de pasajeros (23 accidentes) estos valores son 9.7 y 20.6 respectivamente.

DISCUSION

Según el panel de expertos del NCSDR/NHTSA (19) las condiciones específicas que hacen sospechar si un accidente de tránsito en carretera fue provocado por HS al volante son: 1) Privación aguda del sueño, 2) Hábitos del chofer durante su trabajo como manejar durante la noche y/o en horario vespertino o jornadas prolongadas sin el descanso requerido, 3) Uso de medicación como sedantes, hipnóticos antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos, 4) Consumo de alcohol, 5) Desórdenes del sueño no tratados o no identificadas como el síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) (20,21,22,23,24) y la narcolepsia. Según esta misma fuente las poblaciones de alto riesgo son choferes jóvenes especialmente de sexo masculino, trabajadores con horarios rotativos de trabajo y pacientes portadores de SAHOS (25,26,27,28,29).

Los niveles de alcohol en el organismo pueden ser cuantificados por varios métodos y es bien sabido que no existe test diagnóstico para definir con objetividad la HS como causa de accidentes durante el manejo y por ello son las características del evento que hacen sospechar que la HS fue causa del accidente. Según la National Sleep Foundation (NSF) (19,30) y el informe del NCSDR/NHTSA las características son como sigue: 1) El accidente ocurre durante la noche generalmente entre las 24:00-7:00 horas y en horario vespertino entre

las 13:00-15:00 horas, 2) El evento está asociado a alta mortalidad y morbilidad, 3) El chofer maneja solo, 4) La unidad sale inadvertidamente de la ruta o invade carril contrario y 5) El chofer no deja huellas de haber intentado hacer maniobra evasiva para evitar la colisión.

El número de accidentes informado en esta fuente periodística entre los años 1999 y 2000 fue elevado y con seguridad representa un sub registro de accidentes ocurridos en el país. La HS durante el manejo, de acuerdo a la opinión del periodista responsable, fue causa directa del accidentes en la décima parte de los artículos publicados y si agregamos los de tipo "B" con alta sospecha de haber ocurrido por esta causa la cifra llega a la mitad de los artículos periodísticos publicados.

Las cifras calculadas de siniestralidad en términos del "número de pasajeros muertos y heridos" por accidente fueron elevadas. Estas variables se incrementaron en el grupo de accidentes calificados como tipo "A" y "B" y fue aún más alta en accidentes producidos por ómnibus de pasajeros. Horne y Reyner describieron el año 1995 que entre 16-20 % de las muertes producidas por accidentes en carreteras estaban asociadas al sueño y fatiga durante la conducción (5) de manera que la siniestralidad encontrada a partir de esta fuente periodística revisada por nosotros confirmaría lo descrito anteriormente aunque requiere verificación a partir de fuentes más objetivas.

Los riesgos de la HS durante el manejo han sido motivo de múltiples publicaciones científicas que destacan los riesgos en la salud de los directamente involucrados así como las consecuencias en daños materiales (31,32). De acuerdo a los autores la privación del sueño produce disminución de la capacidad de atención comparable a la causada por beber alcohol (33,34). La última encuesta de la NSF ha encontrado que por lo menos 17% de los choferes pestañean durante el manejo, asimismo 32% de los choferes somnolientos se tornan impacientes y 12% aumentan la velocidad de sus vehículos lo que traduce una alteración del juicio causado por la hipersomnia. (35)

Las principales limitaciones del estudio provienen de la fuente de información y por lo tanto no representan una muestra del universo. La publicación de una noticia esta sujeta a múltiples variables como el interés periodístico, magnitud de la siniestralidad, condiciones específicas del accidente y coyuntura nacional. Así, otras noticias pueden ser mas importantes en determinado contexto. De otro lado la calificación de la causa del accidente, realizada por los periodistas que redactan el artículo, tiene sesgo subjetivo ya que no necesariamente

siguen una rígida metodología de investigación. Finalmente no hay forma de verificar las cifras de muertos y heridos publicados en esta fuente y por ello las variables cuantitativas de morbilidad y mortalidad que aquí se presentan deben ser interpretadas con cautela. Finalmente es necesario comentar que el registro sistemático de los accidentes de tránsito no es el objetivo de una empresa editorial de esta naturaleza por lo que no encontramos sensato hacer mayores exigencias.

El material periodístico publicado a pesar de todas las limitaciones planteadas sugiere que la HS de los conductores durante el manejo en carreteras de nuestro país es causa de accidentes de tránsito cuya magnitud ignoramos y que estos accidentes podrían estar asociados a una alta tasa de siniestralidad en términos de personas muertas y heridas. Es imprescindible implementar estudios relacionados al tema.

Correspondencia:

Jorge Rey de Castro
Apartado Postal 21-0133
Lima 21 Perú
Telefax: 511-4603212
E-mail: jorgerey@amauta.rcp.net.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lyznicki JM, Doege TC, Davis RM, Williams MA. Sleepiness, driving and motor vehicle crashes. *JAMA* 1998; 279:1908-1913
2. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993; 269:1548-1550
3. Mitler MM, Miller JC, Lipsitz JJ, Walsh JK, Wylie CD. The sleep of long-haul truck drivers. *N Engl J Med* 1997; 337:755-61.
4. Sagberg Fridul V. Road accidents caused by drivers falling asleep. *Accident Analysis and Prevention* 1999; 31(6): 639-649
5. Horne JA, Reyner LA. Sleep-related vehicle accidents. *Bri Med J* 1995; 310; 6979: 565-567
6. Brown ID. Driver fatigue. *Human Factors* 1994; 36(2): 298-314
7. www.mtc.gob.pe/estadisticas/est_tran/Vehicular/estad-acc-tipo.htm
8. www.minsa.gob.pe/estadisticas/Scripts/procubo.asp
9. "Sueño venció a chofer de auto en el que viajaban sanmarquinos" *El Comercio*, 25 de mayo de 1999, página A2.
10. "Bastó un pestañeo para que ómnibus cayera al abismo" *El Comercio*, 10 de diciembre del 2000, página A2.
11. "Madrugada fatal. Un muerto y ocho heridos deja choque de camiones" *El Comercio*, 23 de agosto del 2000, página A8.
12. "Invade pista contraria" *El Comercio*, 27 de setiembre de 1999, página A9.
13. "Triste noche. Accidentes dejan seis muertos y catorce heridos". *El Comercio*, 01 de setiembre de 1999, página A9.
14. "Luto en carreteras. Cinco muertos en dos accidentes de tránsito". *El Comercio*, 04 de agosto del 2000, página a13.
15. "Vuelco de camioneta deja treinta heridos en Cuzco". *El Comercio*, 02 de mayo de 1999, página a18.
16. "Mala racha. Cinco muertos causa accidente en Huanta". *El Comercio*, 28 de noviembre del 2000, página a10.
17. "Más problemas en la carretera. Negligencia y exceso de licor provocan dos accidentes en Cuzco". *El Comercio*, 18 de diciembre de 1999, página a2.
18. "Frenos traicioneros. Cae al río Rimac con diez toneladas de papa". *El Comercio*, 12 de octubre de 1999, página a1.
19. Drowsy Driving and Automobile Crashes. National Center for Sleep Disorders Research, National Highway Traffic Safety Administration NCSDR/NHTSA Expert Panel. Washington DC: National Highway Safety Association 1998 (Dot HS 808 707).
20. Lertzman M, Wali S, Kryger M. Sleep apnea a risk factor for poor driving. *Can Med Assoc J* 1995; 153:1063-68
21. Sleep Apnea, sleepiness and driving risk. Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care* 1992; 150:1463-1473
22. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:337-340
23. George CF, Nickerson P, Hanly P, Milar T, Kryger M. Sleep apnea patients have more automobile accidents. *Lancet* 1987; 1:447
24. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 337-40
25. George CFP. Vigilance impairment; Assessment by driving simulators. *Sleep* 2000; 23 supplement 4: S115-S118
26. Masa J, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a High Frequency of Automobile Crashes Associated with respiratory Disorders during Sleep. *Am J Respir Crit care Med* 2000; 162: 1407-1412
27. Terán J, Jimenez A, Cordero J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-851.
28. Horstmann S, Hess C, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-Related Accidents in Sleep Apnea Patients. *Sleep* 2000; 23: 383-389
29. Risser MR, Ware JC, Freeman FG. Driving simulation with EEG Monitoring in Normal and Obstructive Sleep Apnea Patients. *Sleep* 2000;23:393-398
30. www.sleepfoundation.org/activities/drowsy.ppt
31. Eberhart R, Hu X, Foresman BH. Dangers of sleepiness and inattention while driving. *J Am Osteopath Assoc* 2000; 100: S9-14.
32. Mahowald MW Eyes wide shut. The dangers of sleepy driving. *Minn Med* 2000; 83 (8): 25-30.

33. Kowalenko T, Kowalenko J, Gryzbowski M, Rabinovich A. Emergency medicine resident related auto accidents-Is sleep deprivation a risk factor?. *Acad Emerg Med* 2000; 7(10): 1171.
34. Williamson AM, Feyer AM. Moderate sleep deprivation produces impairments in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med* 2000; 57 (10): 649-55.
35. 2000 Omnibus Sleep in America Poll. National Sleep Foundation (NSF). Año 2000 en [www/sleepfoundation.org/publications/2000.html#5](http://www.sleepfoundation.org/publications/2000.html#5).

Azúcar y Yodopovidona en la disminución del riesgo de infección de herida operatoria en peritonitis generalizada por apendicitis aguda.

HURTADO GUERRERO, GILMAR, DEL CASTILLO IRIGOYEN, MARIO**, ROJAS TELL ELA***, ECHEVARRIA ZARATE JUAN****

SUMMARY

An open, randomized clinical trial was performed in order to determine the efficacy of local application of granulate Sugar (GS) vs. 10% yodopovidone (YP) solution in wound infection prevention in patients with secondary peritonitis due to acute appendicitis (SPAA). *Methods:* Between 1991 to 1996 a total of 135 patients with SPAA were surgically treated in the Hospital Nacional Cayetano Heredia. Patients were assigned randomly to receive GS or YP in the surgical wound. *Results:* Groups were comparable in the baseline for gender, age, disease severity, time duration of surgical procedures. The rate of wound infection up to Post-operative day 5 was 39.39 % (26 / 66) for YP group vs. 28.99% (20/69) [p = 0.20] for CS group. Wound delayed closure (WDC) after Post-operative day 5 was performed in 89 patients. Incidence of Wound infection in patients after WDC was 40% (16/40) for YP group vs 20.41 % (10/49) for GS Group [p=0.04, OR: 2.6 CI95%= 0.92 a 7.42]. Wound infection rate at the end of follow up was 63.64% (42/66) for YP group vs 43.48 % (30 / 69) for GS [p= 0.02, OR: 2.28 , IC95% = 1.08 - 4.83]. (*Rev Med Hered 2003; 14:74-80*).

KEYWORDS: Wound infection, peritonitis, sugar local treatment.

RESUMEN

Se realizó un estudio clínico, de asignación aleatoria, abierto (no ciego) para comparar la eficacia, en la disminución del Riesgo de Infección, de la aplicación de Azúcar de caña granulada (ACG) vs solución de yodopovidona al 10% (YP), de Herida operatoria en pacientes con Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda (PGAA). *Métodos:* Entre 1991 y 1996 se incluyeron a estudio 135 sujetos con diagnóstico de PGAA, intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir (ACG) o (YP) en la Herida Operatoria. *Resultados:* Ambos grupos fueron estadísticamente comparables en sus características basales como género, edad, promedio de volumen de exudado purulento libre en cavidad peritoneal aspirado, volumen de solución salina al 0.9% usado para el lavado de cavidad peritoneal y en el tiempo operatorio. La frecuencia de infección de herida al 5to día del Post-operatorio para el grupo YP fue de 39.39 % (26 / 66) y el grupo ACG de 28.99% (20/69) [p = 0.20]. Se realizó Cierre primario retardo luego del 5to día de Post-operatorio en 89 pacientes, en estos se observó infección de herida en 40% (16/40) para el Grupo YP vs 20.41 % (10/49) para el Grupo ACG [p =0.04, OR: 2.6 IC95%= 0.92 a 7.42]. El total de infección de Herida al fina del seguimiento fue de 63.64% (42/66) para el grupo YP vs 43.48 % (30 / 69 pacientes) para el Grupo ACG. [p= 0.02, OR: 2.28 , IC95% = 1.08 - 4.83]. (*Rev Med Hered 2003; 14:74-80*).

PALABRAS CLAVES: Infección de Herida, peritonitis, prevención con azúcar

* Cirujano Asistente del Hospital Sergio E. Bernales.

** Cirujano-Medico Asistente del Departamento de Cirugía del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

*** Departamento de Enfermería del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

**** Investigador Asociado del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCION

El manejo de la herida operatoria de un paciente con peritonitis generalizada es controversial (1). Existe una diversidad de procedimientos de manejo de la herida operatoria que incluye el cierre primario de herida operatoria, cierre primario retardado (2,3,4), cierre por segunda intención. Variantes que se combinan con procedimientos como el lavado de herida operatoria con solución salina (5) o la aplicación de soluciones antisépticas como yodopovidona al 10% en solución o espuma (6,7,8), nitrofurazona más polietilenglicol (Furacin 26), rifamicina (Rifocina) al 2 %, ácido acético (9), o aplicación de soluciones antibióticas (10,11,12) tanto en Sala de Operaciones como en Postoperatorio durante su hospitalización. e incluso, es frecuente observar afronete de herida operatoria en forma primaria con colocación de dren laminar en el Tejido Subcutáneo (1).

Los procedimientos diversos están en relación preponderantemente al grado de contaminación bacteriana de la herida operatoria estimada en forma subjetiva por el cirujano (6,13).

En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, la incidencia de infección de herida en pacientes con peritonitis generalizada por apendicitis aguda en quienes se realizó el cierre primario de herida operatoria fue reportada por Arrisueño (5) en 76.9 % en un análisis retrospectivo de los pacientes tratados antes de 1975, incidencia de infección de herida que disminuyó a 33% cuando se decidió practicar la irrigación de herida operatoria con solución salina diariamente y cierre secundario de herida.

Sin embargo, hemos observado que ésta forma de tratamiento de la herida produce una ansiedad en el paciente y en los familiares quienes se mortifican por la presencia de los bordes de la Herida abiertos, ocasiona menor movilidad del paciente, una mayor estancia hospitalaria que obliga en algunos pacientes a realizar el cierre de la herida operatoria antes del alta hospitalaria entre el 10° y 14° día postoperatorio. Mientras que en otros pacientes, éste procedimiento de cierre de la herida queda diferido a su evolución por consultorio externo de cirugía; e incluso, muchas veces basta con sólo afrontar los bordes de la herida con tiras de esparadrapo en forma perpendicular a la incisión.

Por éstas razones, intentamos mejorar el tratamiento de la herida operatoria en pacientes con peritonitis generalizada. Decidimos realizarlo en pacientes con apendicitis aguda, patología que constituye la principal causa entre los pacientes con peritonitis generalizada

que se observa en un Hospital General.

Con la experiencia previa que hemos observado de la eficacia de la irrigación con solución salina y del cierre diferido de la herida operatoria en el tratamiento de las heridas fuertemente contaminadas entre el 10° al 14° día postoperatorio, creemos es posible realizar el Cierre Primario Retardado de la Herida operatoria teniendo como base los estudios de EDLICH (14), quién realizó un estudio experimental respecto al tiempo óptimo del cierre de las heridas abiertas contaminadas, concluyendo que el tiempo óptimo de cierre es al 5° día postoperatorio.

Por otro lado, esta demostrada la eficacia de los agentes antisépticos como la solución de yodopovidona al 10% de uso frecuente en los Servicios de Cirugía para preparación de piel en preoperatorio, de heridas infectadas y de uso controversial en las heridas operatorias abiertas fuertemente contaminadas (15,16,17).

Así mismo, el Azúcar de caña granulado que por su efecto hiperosmótico se ha sugerido su uso en heridas infectadas, e incluso con efecto benéfico sobre el proceso de cicatrización (18,19,20,21). Su uso podría significar una alternativa hacia la identificación del antiséptico ideal cuyas características sean un amplio espectro bacteriano de actividad, sin lesión tisular y ausencia de resistencia bacteriana (22).

El propósito del presente trabajo es:

- a) Determinar el efecto de la aplicación del Azúcar de caña granulado respecto de la aplicación de solución de yodopovidona al 10% en la disminución del riesgo de infección de herida operatoria en pacientes con peritonitis generalizada por apendicitis aguda.
- b) Comparar la frecuencia de infección de herida operatoria tratada localmente con azúcar de caña granulada o solución de yodopovidona al 10% en los primeros 4 días y posterior Cierre Primario Retardado al 5° día postoperatorio.

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron prospectivamente 135 heridas operatorias de pacientes con peritonitis generalizada por apendicitis aguda del Hospital Nacional Cayetano Heredia intervenidos quirúrgicamente en dos períodos entre 1989 a 1991 y 1993 a 1996. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos A o Y que corresponden al Grupo Azúcar o Grupo Yodopovidona.

En Emergencia, se excluyeron a los pacientes con

antecedentes de Diabetes Mellitus, Insuficiencia Renal Crónica, cáncer, uso de corticosteroides o con tratamiento antibiótico previo a las 24 horas antes de su ingreso. A los pacientes que se incluyeron en el protocolo, en preoperatorio se administró Cloramfenicol y Gentamicina.

En la Sala de Operaciones, se realizó la antisepsia de la piel abdominal con yodopovidona al 10%. Incisión transversa en la Fosa iliaca derecha, apendicectomía con técnica de “muñón libre” y ligaduras de catgut crómico o vicryl. Lavado de cavidad peritoneal con solución salina tibia al 0.9% hasta que el líquido aspirado sea claro. Cierre de pared abdominal hasta plano aponeurótico, realizando lavado de herida al afrontar peritoneo y aponeurosis con un mínimo de 500 ml de solución salina en cada plano. Luego se aplicó Azúcar o solución de yodopovidona al 10% en la herida con Tejido Celular Subcutáneo y piel abiertos según la distribución predeterminada.

Azúcar de caña granulado se aplicó en cantidad suficiente para llenar la herida operatoria abierta con aproximadamente 70 a 120 gr.

Yodopovidona en solución al 10% se aplicó en volumen aproximado de 10 a 20 ml. En una gasa embebida entre los bordes de la herida operatoria.

En el Servicio de Cirugía, se continuó con el tratamiento antibiótico iniciado en Emergencia y se realizó la curación de la herida operatoria abierta que consistió en irrigación con 500 ml de Solución Salina al 0.9% y la aplicación diaria, según sea el caso, con Azúcar o solución de yodopovidona en los primeros 4 días. Al 5° día postoperatorio se realizó el Cierre Primario Retardado de la herida operatoria que no presentó signos de infección.

La herida se consideró infectada cuando se observó presencia de secreción purulenta entre sus bordes.

El Análisis Estadístico del Riesgo de Infección (OR) se realizó mediante el paquete estadístico EPI INFO versión 5.01b de la Organización Mundial de la Salud.

La Significancia Estadística de las observaciones se determinó con el cálculo del Chi Cuadrado.

El Criterio de éxito de la aplicación de Azúcar o Solución de Yodopovidona al 10% fue la ausencia de secreción purulenta en la herida hasta su alta definitiva aproximadamente un mes de la intervención quirúrgica.

El Criterio de falla fue la presencia de secreción purulenta en la herida antes o después del Cierre Primario Retardado al 5° día postoperatorio.

RESULTADOS

Las heridas operatorias de 135 pacientes con diagnóstico de Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda fueron observados en forma prospectiva y randomizadamente en dos grupos, Azúcar y Yodopovidona respectivamente. Ambos grupos fueron estadísticamente comparables en sus características como sexo, edad, promedio de volumen de exudado purulento libre en cavidad peritoneal aspirado, volumen de solución salina al 0.9% usado para el lavado de cavidad peritoneal y en el tiempo operatorio (Tabla N° 1).

Ingresaron al Protocolo Azúcar-Yodopovidona 140 pacientes en quienes se observó la frecuencia de Infección de Herida operatoria. Fueron excluidos del Protocolo, 05 pacientes correspondiendo 03 pacientes al Grupo Yodopovidona y 02 pacientes al Grupo Azúcar. Las razones por las que se excluyeron los 3 pacientes en quienes se aplicó Yodopovidona al finalizar el acto operatorio fue debido a que, en un caso el Médico Residente equivocó de agente local al realizar la curación de la herida operatoria en el Servicio de Cirugía, aplicando Azúcar en vez de yodopovidona a la herida, en los otros casos por decisión del Médico que realizaba la curación al observar las malas condiciones locales de la herida.

Entre los pacientes se aplicó azúcar en Sala de Operaciones, 2 de ellos se excluyeron del Protocolo, en uno de ellos se excluyó por equivocación del Interno de Medicina que realizó la curación de Herida con yodopovidona en Postoperatorio, y en otro paciente por evidencia de crepitación en bordes de Herida operatoria

TABLA N° 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS LOCALMENTE CON AZUCAR O YODOPOVIDONA AL 10%

	AZUCAR	YODOPOVIDONA	p
SEXO			
Masculino	48	46	>0.94
Femenino	21	20	
EDAD (años)	24.5 + 11.45	27.51 + 12.84	>0.10
VOL. EXUDADO PERITONEAL (ml)	204 + 126.39	244 + 160.69	>0.05
VOL. SS LAVADO PERITONEAL	9.53 + 1.63	10.12 + 2.13	>0.10
TIEMPO OPERATORIO	1.92 + 0.05	1.98 + 0.8	>0.50

TABLA N° 2

FRECUENCIA DE INFECCION DE HERIDA AL 5° DIA POSTOPERATORIO TRATADAS LOCALMENTE CON AZUCAR O YODOPOVIDONA AL 10%

	INFECTADOS		NO		TOTAL	
	N° pac.	%	N° pac.	%	N° pac.	%
YODOPOVIDONA	39.39		60.61		100	
AZUCAR	20	28.99	49	71.01	69	100
TOTAL	46	34.07	89	65.93	135	100

TABLA N° 3

FRECUENCIA DE INFECCION DE HERIDA POSTERIOR AL CIERRE PRIMARIO RETARDADO EN 5° DIA POSTOPERATORIO TRATADAS LOCALMENTE CON AZUCAR O YODOPOVIDONA AL 10%

	INFECTADOS		NO		TOTAL	
	N° pac.	%	N° pac.	%	N° pac.	%
YODOPOVIDONA	16	40.00	24	60.00	40	100
AZUCAR	10	20.41	39	79.59	49	100
TOTAL	26	29.21	63	70.79	89	100

TABLA N° 4

FRECUENCIA DE INFECCION DE HERIDA OPERATORIA TRATADA LOCALMENTE CON AZUCAR O YODOPOVIDONA Y CIERRE PRIMARIO RETARDADO AL 5° DIA POSTOPERATORIO

	INFECTADOS		NO		TOTAL	
	N° pac.	%	N° pac.	%	N° pac.	%
YODOPOVIDONA	42	63.64	24	36.36	66	100
AZUCAR	30	43.48	39	56.52	69	100
TOTAL	72	53.34	63	46.66	135	100

que ameritó cambio de terapia antibiótica al 3° día en postoperatorio.

De los 135 pacientes que ingresaron al Protocolo, la infección de herida operatoria al 5° día postoperatorio de pacientes con Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda se presentó en 34 % (46 / 135 pacientes) de los pacientes en quienes se realizó el tratamiento local de la herida con solución de Yodopovidona o azúcar por 4 días. Siendo los porcentajes de Infección de Herida para Yodopovidona al 10% de 39.39 % (26 / 66 pacientes) y para Azúcar de 28.99 % (20 / 69 pacientes). Diferencia que no fue significativa, $p = 0.20$, Chi-cuadrado = 1.63. (Tabla N° 2).

La Evolución posterior al 5° día de las Heridas operatorias que fueron afrontadas sus bordes al NO evidenciar secreción purulenta fue la siguiente. Se observó infección de herida operatoria en 29.2 %, que corresponde a 26 heridas infectadas de los 89 pacientes en quienes se realizó cierre primario retardo al 5° día. Siendo los porcentajes de infección de herida, 40 % (16 / 40 pacientes) para el Grupo Yodopovidona y 20.41 % (10 / 49 pacientes) para el Grupo Azúcar. Diferencia que fué significativa, $p = 0.04$ y un Odds Ratio (OR) de 2.6 con rango de 0.92 a 7.42 (Tabla N°3).

La frecuencia general de infección de herida operatoria en pacientes con Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda en tratamiento local con azúcar o Yodopovidona y Cierre Primario Retardado al 5° día postoperatorio fue de 53.34 % , que correspondió a 72 heridas infectadas de los 135 pacientes que se ingresaron al Protocolo.

La infección de herida operatoria observada para el grupo tratado localmente con Yodopovidona y Cierre Primario Retardado al 5° día postoperatorio fue de 63.64 % (42 / 66 pacientes), y 43.48 % (30 / 69 pacientes) para el grupo tratado localmente con azúcar respectivamente. Diferencia que fue significativa, $p = 0.02$ con un Odds Ratio (OR) de 2.28 y un rango de 1.08 a 4.83 (Tabla N°4)..

DISCUSION

El esquema de tratamiento de la herida operatoria sugerido para los pacientes con Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda utilizando azúcar o solución de Yodopovidona al 10% durante los primeros 4 días de postoperatorio con posterior Cierre Primario Retardado de Herida al 5° día postoperatorio muestran que el azúcar de caña granulado es una alternativa para disminuir el Riesgo de Infección de Herida operatoria.

El esquema de tratamiento local de la herida operatoria de pacientes con Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda muestra una incidencia de Infección general de Herida operatoria de 53.34% , porcentaje que es dos veces mayor al nivel ideal de Infección de Herida operatoria fuertemente contaminada sugeridos por Servicios bien estructurados de hasta 25% (23,24). Los porcentajes de infección de herida operatoria de éstos pacientes en cada grupo del protocolo azúcar-Yodopovidona muestran porcentajes de infección superior al 33 % reportado por Arrisueño (5), aunque con la salvedad que en su estudio no se utilizó prospectivamente azúcar o Yodopovidona; por lo tanto, no son comparables constituyendo solo una referencia.

Sin embargo, hubo una diferencia significativa al comparar la incidencia de infección de herida operatoria tratadas localmente con azúcar o Yodopovidona y posterior Cierre Primario Retardado al 5° día entre sí, favorable al grupo tratado localmente con azúcar con una diferencia porcentual de 20 % (40.48 % Vs 63.64 % respectivamente) con lo cuál nos muestra que el Azúcar de caña granulado puede constituir una alternativa tan efectiva como la solución de yodopovidona al 10% en el tratamiento local de herida fuertemente contaminada, Es más, el cálculo del Odds Ratio sugiere que la efectividad de la aplicación de azúcar y Cierre Primario Retardado al 5° día postoperatorio muestra una disminución del riesgo de infección de herida operatoria de 2.28 veces respecto a la aplicación de solución de yodopovidona al 10% con un rango de error entre 1.06 a 2.03 veces.

Al 5° día postoperatorio, momento en que las Heridas operatorias han sido tratadas localmente con azúcar de caña granulado o con solución de yodopovidona al 10% se observó que el 34% de la heridas estaban infectadas, siendo la diferencia entre ambos grupos de azúcar y yodopovidona (28.99 % Vs 39.39% respectivamente) no significativo, lo que se traduciría en que la eficacia del tratamiento local con azúcar de caña granulado es tan semejante respecto a la acción antiséptica de la solución de yodopovidona al 10%.

Esta observación nos indica que el nivel de infección de herida operatoria cuando el tejido subcutáneo y piel están abiertos es del 34 % comparable con el porcentaje de infección de herida reportado por Arrisueño (5) en nuestro medio en el mismo hospital, Sin embargo, la evolución de las heridas posterior al Cierre Primario Retardado al 5° día muestra que se infectaron el 29.2% de ellas, porcentaje de infección que se hubiera evitado si la herida permanecía abierta. Al comparar, los porcentajes de Infección de ambos grupos observamos que la infección fue dos veces mayor y significativa en

el Grupo Yodopovidona posterior al Cierre Primario Retardado al 5° día respecto a las heridas tratadas con azúcar (40 % Vs. 20.4 % .respectivamente). Este hecho nos haría pensar en primer lugar que la aplicación de la solución de yodopovidona al 10% no fue efectiva en eliminar o inhibir las cuentas bacterianas a menos de 100,000 por cc., hecho que pensamos no es probable. Sin embargo, creemos que la solución de yodopovidona al 10%. ha causado una lesión tisular a nivel de la Herida operatoria que ocasiona una disminución de la Resistencia de la herida a la infección (25,26,27,28,29,30). Por lo tanto, concluimos que el Cierre Primario Retardado de Herida no debe practicarse cuando se ha utilizado yodopovidona en solución al 10% en la herida operatoria, procedimiento que debe ser diferido hasta la evidencia de tejido de granulación exuberante en los bordes de la herida operatoria.

En el caso del tratamiento local de la Herida operatoria con Azúcar de caña granulado se evidencia una Infección de Herida del 20% entre las heridas afrontadas al 5° día postoperatorio, lo que tampoco es permisible asumiendo como verdad que al 5° día la herida operatoria muestra su mayor Resistencia a la Infección de herida operatoria (14,31). Este hecho podría explicarse, en la falla del tratamiento local de la herida operatoria en conseguir una disminución efectiva de la cuenta bacteriana (32,33),al menos en un 20% de los pacientes con Peritonitis Generalizada con Apendicitis Aguda.

Por lo tanto, es necesario realizar estudios posteriores que incluyan la aplicación de Azúcar de caña granulado con una mayor frecuencia en la Herida operatoria (19,34,35,36), ya que se conseguiría una mayor efectividad sobre la contaminación bacteriana. Así como, la aplicación de solución de yodopovidona en una menor concentración de que por sus características fisicoquímicas peculiares proporcionan una mayor fracción libre de yodo con un mayor efecto bactericida (37) y una menor injuria tisular en la herida permitiendo hallar una concentración óptima de solución de yodopovidona para el uso clínico en las Heridas de los pacientes con Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda.

CONCLUSIONES

- 1.- La aplicación de Azúcar de caña granulado es una alternativa en la disminución del Riesgo de Infección de Herida operatoria de pacientes con Peritonitis Generalizada por Apendicitis Aguda.
- 2.- La aplicación de Azúcar de caña granulado y posterior Cierre Primario Retardado al 5° día

postoperatorio demostró una disminución significativa de la frecuencia de Infección de Herida operatoria respecto a la aplicación de solución de yodopovidona al 10% y posterior Cierre Primario Retardado al 5° día postoperatorio. Con una disminución del Riesgo de Infección de Herida operatoria de 2.28 veces con un rango entre 1.06 a 2.03 veces.

3.- El Cierre Primario Retardado debe diferirse cuando se aplica Solución de Yodopovidona al 10% a las Heridas operatorias hasta que se evidencia tejido de granulación exuberante.

Trabajo de Investigación para Incorporación como Miembro Asociado de la Academia Peruana de Cirugía.

Correspondencia:

Echevarria Zarate, Juan
 Universidad Peruana Cayetano Heredia
 Av. Honorio Delgado s/n Urb. Ingenieria
 San Martín de Porres Lima-Perú

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bower, R.J. Controversial aspects of appendicitis management in children. Arch. Surg. 1981; 116: 885-887.
2. Grosfeld, J. L. Et. al. Prevention of wound infection in perforated appendicitis: Experience with delayed primary wound closure. Ann Surg. 1968; 168:891-895.
3. Pettigrew, R.A. Delayed primary wound closure in gangrenous and perforated appendicitis. Br. J. Surg. 1981; 68:635-638.
4. Verrier, E.D, et al. Reduction of infection rates in abdominal incisions by delayed wound closure techniques. Am J. Surg., 1979; 138: 22-28.
5. Arrisueño, G. C. Manejo quirúrgico en la Apendicitis Aguda. Estudio Comparativo. Tesis de Segunda Especialización en Cirugía General. UPCH Lima, 1980.
6. Dupont, P. A. The efficacy of povidone-iodine in preventing post-appendectomy wound infections, IN WATTS, J. Infection in Surgery, Ed. Churchill. 1981; pag.223-226.
7. Galland, R.B. et. al. Prevention of wound infection in abdominal operations by per operative antibiotics or povidone-iodine. Lancet 1977; 2:1043-1045.
8. Gray, J. O. And LEE, M.J. R. The effect of topical povidone-iodine on wound infection following abdominal surgery. Br. J. Surg. 1981; 68(5): 310-313.
9. Niedner, R. and Schopf.E. Inhibition of wound healing by antiseptics. Br.J. Dermatolol 1986; 115(Suppl. 31);41-44.
10. Andersen, B. El al. Wound infections after appendectomy. II. A controlled trial on the prophylactic efficacy of delayed primary suture and topical ampicillin in perforated appendicitis. Acta Chir.Scand.1972; 138: 531-536.
11. Pollock, A.V. et. al. The bacteriology of primary wound sepsis in potentially contaminated abdominal operations. The effect of irrigation povidone-iodine and cephaloridene on the sepsis rate assessed in a clinical trial. Br. J. Surg. 1978; 65(2):76-78.
12. Scher, K.S. Prevention of wound infection. The comparative effectiveness of topical and systemic cefazolin and povidone-iodine. Am. Surg. 1982; 48:268-270.
13. Per-Olof, N. Contamination with enterobacteria and postoperative wound infection after appendectomy. Acta Chir. Scand 1981; 145:411-413.
14. Edlich, F. F. Et. al. Studies in the management of the contaminated wound. Optimal time for closure of contaminated open wounds. Am j. Surg. 1969; 117: 323-330.
15. Lau, W.Y.L Combined topical povidone-iodene and systemic antibiotics in post-appendectomy wound sepsis. Br. J. Surg 1986; 73(2);958-960.
16. Sherlock, D.J. Et al. Combined preoperative antibiotic therapy and intraoperative topical povidone-iodene. Arch. Surg. 1984; 119(8): 909-911.
17. Sindelar, W.F. et. al. Irrigation of subcutaneous tissue with povidone-iodine solution for prevention of surgical wound infections., Surg.Gynecol Obstet. 1979; 148(2); 227-231.
18. Chirife, J. Et. al. Scientific basis for the use of granulated sugar in the treatment of infected wounds. Lancet 1982; 1:560-561.
19. Chirife, J. Et. al. In vitro study of bacterial growth inhibition in concentrated sugar solutions: Microbiological basis for the use of sugar in treating infectd wounds., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1983; 23(5): 766-773.
20. Herszage, L. Y col. Tratamiento de las heridas supuradas con azúcar de caña granulado comercial. Bol. Y Trab.de la Sociedad Argentina de Cirujanos 1980; 41:315-330.
21. Holanda, L. A. Et. col. Acúcar granulado no tratamiento das infeccoes tegumentares, -Ceara Med 1984; 6(1-2):36-42.
22. Forrest, R. Sugar in the wound. Lancet 1982; 10: 861.
23. Brachman, P.S. et. al. Infecciones Quirúrgicas Nosocomiales: Frecuencia y costo. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Infecciones Quirúrgicas. Tomo . Edit. Interamericana. 1980; Pag. 13-23.
24. Cruse, P.J. and Foord, R. Epidemiología de las infecciones de heridas. Estudio durante 10 años de 62,939 heridas. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica Infecciones Quirúrgicas. Ed. Interamericana. Vol. 1/1980; Pag.25-38
25. Branemark, P. I. Et. al. Tissue injury caused by wound disinfectants. J. Bone Joint Surg. 1967;49 A: 48-62.
26. Connolly, J. C. and Gilmore, O. J. A. A study of the effect of povidone-iodine on polymorphonuclear leucocyte chemotaxis. Br. J.Exp. Path 1979;60:662-666
27. Ninnemann, J. L. and Stein. Supressor cell induction by povidone-iodene. In vitro demonstration of a consequence of clinical burn treatment with betadine. J. Immunol 1981; 126(5):1905-1908.
28. Rodeheaver, G. Et. al. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds. Arch. Surg. 1982; 117(2): 181-186.
29. Van Den Broek, et. al Interaction of povidone-iodine compounds phagocytic cell and microorganismos.,

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1982; 22(4); 593-597.
30. Zamora, J.L. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *Am J. Surg.* 1986; 151: 408-406.
31. Dumortier, J.J. The resistance of healing wounds to infection. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1927; 56(5):762-768.
32. Raahave, D. et al. The infective dose of aerobic and anaerobic bacteria in post operative wound sepsis, *Arch. Surg.* 1986; 121(8): 924-929.
33. Robson, M.C. et al. The reclosure of postoperative incisional abscesses based on bacterial quantification of the wound *Ann. Surg.* 171:279-281, 1970
34. Rahal, F. O. Acucar no tratamento local das infeccoes das feridas cirúrgicas *Rev. Col. Bras. Cirurg.* 1983; 10(4):135-136.
35. Richa, R. Y col. El uso clínico del azúcar en el tratamiento de las heridas infectadas. *Rev. Med. Caja Seguro soc.* 1982;14(2):175-177.
36. Weiss, R.G. et al. Tratamento da ferida operatória infectada.; Acucar, uma nova opcao. *Rev AMRIGS* 1984; 28(4); 337-342.

Actividad antibacteriana de la Sangre de Grado (*Croton lechleri*) frente al *Helicobacter pylori*.

TAMARIZ ORTIZ, Jesús Humberto *, CAPCHA MENDOZA, Roberto**, PALOMINO CADENAS, Edwin Julio***, AGUILAR OLANO, José**.

SUMMARY

Actually it is accepted the pathogenic role of *Helicobacter pylori* in the generation of gastritis and gastric ulcer, as well as the direct relation among the eradication of the bacteria and the absence of complications and subsequent recurrences. Considering the anti-ulcerogenic activity attributed to the “Sangre de grado” (*Croton lechleri*). **Objective:** To determine the antibacterial activity of the “sangre de grado” against the bacteria. **Material and methods:** Our work has been done with 41 strains of *Helicobacter pylori* of clinical origin and four different presentations of “Sangre de grado”. In a first phase the inhibiting effect of the growth was determined in a qualitative way. Subsequently the minimum inhibitory concentration was determined (MIC) as well as the minimum bactericide concentration (CMB) of the “Sangre de grado” against the bacteria. **Results:** The results shown that the “Sangre de grado” in high concentrations inhibits the growth of *Helicobacter pylori*. The antibacterial effect of the concentrated product was determined. **Conclusion:** These results suggest that the healing activity of “Sangre de grado” tested in previous studies and complemented with the antibacterial activity determined in the present study, would be the responsible for the curative capacity of this product in gastric ulcers. (*Rev Med Hered* 2003; 14:81-88).

KEY WORDS : Sangre de grado, *Helicobacter pylori*, antibacterial activity, minimum inhibitory concentration, minimum bactericide concentration

RESUMEN

Actualmente ha sido aceptado el rol patogénico de *Helicobacter pylori* en la generación de gastritis y úlcera gástrica, así como la relación directa entre la erradicación de la bacteria y la ausencia de complicaciones y posteriores recurrencias. Considerando la actividad anti ulcerosa atribuida a la “sangre de grado” (*Croton lechleri*). **Objetivo:** Determinar la actividad antibacteriana de la sangre de grado frente a la bacteria. **Material y métodos:** Se trabajó con 41 cepas de *Helicobacter pylori* de origen clínico y cuatro presentaciones de sangre de grado. En una primera etapa se determinó de manera cualitativa el efecto inhibitor del crecimiento, posteriormente se determinó la concentración mínima inhibitoria (CIM) y la concentración mínima bactericida (CMB) de la sangre de grado frente a la bacteria. **Resultados:** Los resultados muestran que la sangre de grado inhibe el crecimiento de *Helicobacter pylori* en concentraciones elevadas, también se determinó el efecto bactericida del producto concentrado. **Conclusión:** Estos resultados sugieren que la actividad cicatrizante de la sangre de grado probada en estudios anteriores y complementada con la actividad antibacteriana determinada en el presente estudio, serían las responsables de la capacidad curativa de este producto frente a las úlceras gástricas. (*Rev Med Hered* 2003; 14:81-88)

PALABRAS CLAVE : Sangre de grado, *Helicobacter pylori*, actividad antibacteriana- concentración mínima inhibitoria, concentración mínima bactericida

* Escuela de Tecnología Médica – Facultad de Medicina - UPCH

** Laboratorio Inmunología – Departamento Microbiología - UPCH

*** Universidad Santiago Antunez de Mayolo - Ancash

INTRODUCCIÓN

La gastritis y la úlcera péptica son enfermedades ampliamente difundidas en el mundo (1,2). Desde inicios de siglo se trató de identificar sus factores causales, siendo la contribución más importante al respecto, la de Warren y Marshal que en 1982 describieron un organismo espirilar Gram negativo en estrecha asociación con la presencia de gastritis antral, úlcera gástrica y duodenal, llegando a la conclusión que su erradicación eliminaba las recurrencias. Desde entonces, la úlcera péptica es considerada por algunos investigadores, de etiología infecciosa. Estos mismos autores anotaron que esta relación no existe con la dispepsia no ulcerosa (3,4).

Actualmente se sabe que *Helicobacter pylori* cumple un reconocido rol patogénico en la úlcera duodenal, donde la prevalencia de la infección es de 90 a 95%. De otro lado, también se ha reconocido el rol patogénico de la bacteria en la úlcera gástrica, en la cual la infección ocurre con una prevalencia del 60% a 80%, aunque en este caso prevalecen dos causas (*Helicobacter pylori* y AINEs) y muchos pacientes pueden presentar ambas (3).

Muchos estudios clínicos han demostrado que la erradicación del *Helicobacter pylori* altera la historia natural de la enfermedad ulcerosa y que la recurrencia de la úlcera luego de la erradicación de la bacteria, es rara. Además, se ha observado que su erradicación puede prevenir el sangrado de la úlcera (3,5).

Estudios en la población peruana han demostrado que en nuestro medio la bacteria se presenta en el 91% de los casos de gastritis crónica activa, 73% de pacientes con úlcera gástrica y 87% en casos de úlcera duodenal (5,6).

Por otra parte *Helicobacter pylori* implicado desde su aislamiento, en diversas afecciones gastrointestinales, fue clasificada en 1992 como agente carcinogénico (Agencia Internacional para la investigación del Cáncer IARC - 1994). Esta agencia auspiciada por la OMS, ha categorizado a la infección por *Helicobacter pylori* como un carcinógeno clase I, notificando que la proporción de nuevos casos de cáncer gástrico atribuibles a la bacteria, asciende a más de 300,000 casos al año en todo el mundo. El grupo de estudio Eurogast determinó que la presencia del *Helicobacter pylori* confiere aproximadamente 6 veces más riesgo de cáncer gástrico frente a aquellos que no la presentan (7,8).

Existen dos cánceres asociados con *Helicobacter*

pylori: el carcinoma gástrico y el linfoma de la mucosa asociada con tejido linfoide (MALT). En el primer caso, de los dos tipos histológicos existentes de cáncer gástrico (el llamado difuso o anaplásico y el intestinal o adenocarcinoma bien diferenciado), es este último el que presenta una prevalencia en ascenso (epidémico) en el tercer mundo y se encuentra fuertemente asociado al *Helicobacter pylori*; sin embargo ambos tipos tienen mayor prevalencia en personas infectadas con la bacteria (8,9).

En el caso del linfoma de la mucosa asociada con tejido linfoide (MALT) pueden precederse cambios malignos, que más tarde causarían un linfoma gástrico de grado bajo. Estudios biopsicos retrospectivos muestran que el 90% de los linfomas MALT, están asociados con la presencia de *Helicobacter pylori*.

Los estudios de seguimiento sugieren que los mecanismos inmunes del organismo contra *Helicobacter pylori* inducen atrofia gástrica, una lesión avanzada asociada al posterior desarrollo de cáncer de estómago (8). Además, respecto a los mecanismos carcinogénicos, la intensa amonemia resultante de la actividad de la ureasa, puede promover la división celular. De otro lado, la excesiva producción de metabolitos reactivos de oxígeno podrían conducir al daño del DNA y a mutaciones moleculares posteriores (9,10).

Debido a la alta prevalencia de *Helicobacter pylori* a nivel mundial, ésta ha llegado a ocupar el segundo lugar de todas las enfermedades infecciosas que se conocen. Se calcula que en los países en desarrollo afecta a cerca del 20% de las personas menores de 40 años y al 50% de las personas mayores de 60 años de edad.

La presencia de *Helicobacter pylori*, es más frecuente en poblaciones de estrato social bajo y su prevalencia en niños incrementa el riesgo de transmisión a la población adulta, principalmente entre miembros familiares (11). En el Perú se ha encontrado igual prevalencia de la infección en todos los grupos socioeconómicos, con excepción de mujeres de alto nivel socioeconómico (12). Del mismo modo en nuestro país se ha demostrado que la infección en niños se produce en edades más tempranas que en el resto del mundo (6).

Sangre de Grado, (*Croton lechleri*) árbol de gran tamaño (entre 10 a 20 metros) que crece a lo largo de los trópicos y las regiones del Amazonas de América del Sur, contiene una resina roja o "sangre", la cual junto con su corteza tienen una larga historia de uso indígena en América del Sur. La usan las tribus

indígenas en nuestro país internamente y externamente como cicatrizante de heridas, leucorrea, fracturas (13,14,15,16) y también en la medicina folclórica Brasileña, para enfermedades intestinales y úlceras gástricas (15,18).

Otros usos indígenas incluyen baños vaginales antes de la menarquia (16), hemorragias después de las menarquia (17), desórdenes de la piel (18,19), duchas vaginales antisépticas, para las heridas y úlceras en la boca, garganta y estómago (18), así como para los desórdenes superficiales como el eczema (20,22).

Puesto que mucha de la investigación en Sangre de Grado se ha realizado en países en vías de desarrollo, gran parte de ésta no ha sido publicada. Además de ello, la mayoría de los estudios han estado orientados a la determinación de sus componentes y no tanto en relación a sus propiedades, menos aún sobre sus propiedades antibacterianas.

Algunos principios activos de Sangre de Grado han sido identificados, e incluyen proantocianinas (antioxidantes), taninos, un língan de nombre Dimetil cedrusina, y un alcaloide llamado Taspina. El alcaloide Taspina ha sido documentado como cicatrizante, antiinflamatorio, actividad contra el desarrollo de sarcomas y acción antiviral (específicamente contra Herpesvirus) (23). Varios estudios entre 1991 y 1993 también le confieren propiedades antitumorales in vitro (24). Málaga en 1991 demostró el efecto cicatrizante de Taspina en úlceras gástricas agudas inducidas por Indometacina en ratas, sugiriendo que este efecto se debería a la estimulación de la migración de fibroblastos, actividad atribuida al clorhidrato de Taspina (27).

En 1994, se encontraron otros fitoquímicos, incluyendo los compuestos fenólicos, proantocianinas y diterpenos que mostraron actividad antibacteriana potente así como propiedades curativas de heridas (25).

Estudios realizados por Chen y col. en Bélgica revelaron que la resina cruda estimuló la curación de heridas, ayudando a la formación de una cicatriz en el sitio de la herida, acelerando la regeneración de la piel y la formación de nuevo colágeno (26).

En este sentido, tomando en consideración la importancia de *Helicobacter pylori* en la generación de úlceras gástricas y duodenales, y la información existente sobre las propiedades curativas de la Sangre de Grado frente a estas afecciones, y motivado por la necesidad de productos alternativos que contribuyan a la prevención y erradicación de esta enfermedad, se realizó el presente trabajo de investigación que tuvo

como objetivo determinar in vitro, la actividad antibacteriana de la sangre de grado, frente a *Helicobacter pylori*.

MATERIALES Y METODOS

MUESTRA BIOLÓGICA

Se emplearon 41 cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de muestras clínicas (biopsias gástricas), las mismas que fueron reconstituidas en agar Columbia (Remel Lanexa) con 5% de sangre de carnero mas suplemento Skirrow (Vancomicina 2.0 mg, Polimixina 50 ug, Trimetoprim 1 mg), las placas fueron incubadas en microaerofilia con generadores para tal fin, por un periodo de cuatro a cinco días. Las colonias obtenidas fueron identificadas mediante coloración Gram, prueba oxidasa, catalasa y ureasa, siendo positivas a todas ellas.

VARIETADES DE SANGRE DE GRADO

Se emplearon cuatro presentaciones diferentes de Sangre de Grado:

- a) Látex libre de solventes brindado por laboratorios Química Suiza código 901200083.
- b) Látex libre de solventes obtenido en la Ciudad de Tarapoto, proporcionado por un alumno de la Escuela de Tecnología Médica – UPCH, oriundo de la zona.
- c) Sangre de grado comercial marca “Dragón” , comprado en un centro naturista de la Av. Tacna en Lima .
- d) Sangre de grado obtenido en un puesto ambulatorio Naturista del Distrito de Breña en Lima .

En todos los casos se empleó la sangre de grado tal y como fue recibida de sus fuentes originales.

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

MÉTODO DE DIFUSIÓN

Una primera etapa estuvo orientada a la determinación cualitativa de la actividad antibacteriana, para tal fin se empleó el método de difusión de discos, empleando como medio de cultivo agar Columbia con 5% de sangre de carnero (obtenida del Instituto Nacional de Salud), con suplemento adicional de 1% de IsoVitalex (BBLTM – Becton Dickinson and Co.).

Sobre la superficie del medio, se inocularon las cepas

de *Helicobacter pylori* con hisopos estériles a partir de una suspensión en suero fisiológico con turbidez equivalente al tubo N° 0.5 de la escala de Mac Farland (1.5×10^8 UFC/ml), seguidamente se colocaron discos de papel filtro estériles de tamaño estándar, a los que se añadió 10 µL de sangre de grado de cada una de las presentaciones por separado.

Las placas fueron incubadas a 37°C en condiciones de microaerofilia por un periodo de tres a cuatro días, luego de los cuales se midieron los halos de inhibición producidos alrededor del disco.

Se incluyeron controles de crecimiento: discos estériles embebidos en suero fisiológico.

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA

Para la determinación de la concentración inhibitoria mínima, se realizó la prueba de dilución en microplacas, para tal fin se empleó agar Columbia con 5% de sangre de carnero, suplementado con 1% de Isovitalex. A este medio se añadió la sangre de grado de las diversas procedencias en diluciones de: 1:2, 1:4, 1:8, 1:10, 1:25, 1:50, 1:100, considerando en cada caso la cantidad de medio de cultivo para el volumen final.

2 ml del medio fueron vertidos en placas para cultivos celulares de 24 pocillos (6 X 4). Incluyéndose un pocillo con medio de cultivo libre de sangre de grado, como control positivo de crecimiento para cada cepa testada.

Preparado el medio en las condiciones habituales de esterilidad, fue expuesto a luz ultravioleta por dos horas e incubadas a 37°C por 24 horas a fin de descartar contaminación.

El inóculo empleado fue preparado en tubo 13X100 con 4 ml de suero fisiológico estéril, al que se le añadieron colonias de *Helicobacter pylori* hasta alcanzar una turbidez equivalente al tubo N° 0.5 de la escala de Mc Farland (aproximadamente 1.5×10^8 UFC/ml), se realizó una dilución 1:10 de este tubo a partir del cual se extrajo 10 µl de muestra (1.5×10^5 UFC/ml) que fue el inóculo final.

El inóculo final fue depositado sobre la superficie de las placas con el medio de cultivo en concentraciones decrecientes y estas fueron incubadas en microaerofilia a 37 °C por un periodo de tres a cuatro días, luego del cual se extrajeron las placas para observar el crecimiento microbiano en la superficie de las placas. Las colonias fueron sometidas a coloración Gram, prueba de oxidasa y ureasa.

Se consideró como el MIC, la concentración más baja de sangre de grado que inhibió el crecimiento visible de la bacteria.

DETERMINACION DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA

Una vez determinada la CIM, se procedió a determinar la concentración mínima bactericida de la Sangre de Grado frente a *Helicobacter pylori*. Se realizaron diluciones decrecientes de sangre de grado en caldo BHI (1:2, 1:4, 1:6), así mismo se empleó un tubo estéril con 2 ml de sangre de grado pura y otro de caldo BHI puro como control de crecimiento.

Se inoculó a cada tubo una misma concentración de *Helicobacter pylori* (10^5 UFC), estos medios fueron incubados en condiciones de microaerofilia a 37 °C por 24 horas. Luego de este tiempo se extrajeron 100 µl del medio de cultivo que fueron sembrados en placas de agar Columbia con 5% de sangre de carnero suplementado con 1% de IsoVitalex, estas placas fueron incubadas hasta por siete días en condiciones de microaerofilia a 37°C.

Luego del período de incubación las placas fueron revisadas para evidenciar crecimiento de la bacteria, se consideró como la CMB a la menor concentración a partir de la cual no se recuperaba a la bacteria.

RESULTADOS

MÉTODO DE DISCOS DE DIFUSIÓN

Los resultados muestran un efecto inhibitor del crecimiento de *Helicobacter pylori* por las cuatro presentaciones de Sangre de Grado, sin embargo diferentes presentaciones de sangre de grado pueden tener diferente actividad antibacteriana, así tenemos que el halo de inhibición producido por la Sangre de Grado proporcionado por los laboratorios Química Suiza varía entre 12 a 18 mm de diámetro, con un promedio de 15.56 mm, mientras que la Sangre de Grado proveniente de la ciudad de Tarapoto, produjo un halo de inhibición que varía entre 11 a 17 mm de diámetro con una media de 14.98 mm.

En el caso de la sangre de grado comercial (marca Dragón) el halo de inhibición varía entre 11 y 17 mm de diámetro, con un promedio de 14.68 mm, finalmente con la sangre de grado procedente de un puesto naturista del distrito de Breña el halo de inhibición varía entre 11 y 16 mm de diámetro, con promedio de 14.22 mm.

El análisis estadístico de los resultados mostró que

esta diferencia fue altamente significativa entre los resultados obtenidos a partir del producto proporcionado por Laboratorios Química Suiza y el Centro Naturista ($p < 0.0001$), una diferencia significativa entre los resultados de la Sangre de Grado de Química Suiza y la Sangre de Grado marca Dragón ($p < 0.01$), así también una diferencia significativa entre los resultados con la Sangre de Grado proveniente de Tarapoto y del centro naturista ($p < 0.01$).

No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos entre el producto de Laboratorios Química Suiza y el Producto proveniente de Tarapoto, entre la Sangre de Grado marca "Dragón" y la del centro naturista, tampoco entre la Sangre de Grado proveniente de Tarapoto con la de marca "Dragón".

DETERMINACION DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CIM)

Los resultados obtenidos en las pruebas de determinación de la concentración mínima inhibitoria muestran que el efecto inhibitorio de Sangre de grado frente a *Helicobacter pylori* se da a las mayores concentraciones. La CIM de las diferentes presentaciones de sangre de grado varía entre el producto puro (sin diluir) y la dilución de 1:8. Diluciones iguales o superiores a 1:10 no muestran efecto inhibitor del crecimiento de la bacteria.

Los resultados obtenidos de acuerdo a la procedencia de la sangre de grado muestran diferencias, al igual que en la determinación cualitativa, así tenemos que para el caso de la sangre de grado proporcionada por Laboratorios Química Suiza, el MIC_{90} (concentración que inhibe al 90 de cepas testadas) fue el producto puro (concentrado), el MIC_{50} (concentración que inhibe al 50 de cepas testadas) fue la dilución de 1:2.

Para las otras presentaciones de sangre de grado (proveniente de Tarapoto, comercial de marca Dragón y la de expendio ambulatorio) el MIC_{90} y MIC_{50} fue en todos los casos el producto concentrado, como se puede observar en la tabla N° 1.

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA (CMB)

Los resultados obtenidos muestran un efecto bactericida de la sangre de grado concentrada (producto puro) frente a *Helicobacter pylori*. Estos resultados se repiten de manera similar con todas las presentaciones evaluadas.

Sin embargo se ha determinado que la sangre de grado diluida pierde su efecto bactericida. Los resultados muestran que el producto a partir de la dilución $\frac{1}{2}$ y las posteriores, no presentan efecto bactericida, estos resultados se repiten para cualquiera de las presentaciones de la sangre de grado evaluadas.

DISCUSIÓN

En la actualidad está ampliamente aceptado que *Helicobacter pylori* es el agente etiológico de una infección, que se expresa a través de diferentes formas clínicas: gastritis, enfermedad ulcerosa e inclusive un tipo histológico de cáncer gástrico. Por lo tanto resulta evidente la necesidad de abordar el problema mediante una terapia de erradicación de la bacteria.

Para ello existen diferentes esquemas de tratamiento antimicrobiano, pero la aplicación a gran escala de regímenes de antibióticos es costosa y presenta dificultades relacionadas con la aceptación de los pacientes, efectos colaterales, seguimiento del régimen de tratamiento y también aparición de resistencia a los antibióticos que puede conducir a la disminución a mediano o largo plazo de la efectividad de este enfoque de tratamiento para esta importante afección.

En tal sentido surge la necesidad de alternativas de tratamiento a los antimicrobianos existentes. Una opción a considerar son el uso de productos naturales, que en los últimos tiempos están alcanzando niveles mayores de aceptación, ello debido a su accesibilidad económica, baja tasa de efectos colaterales y la difusión de sus efectos benéficos, ejemplo de ello es la Sangre de Grado, motivo de esta investigación.

Los resultados de este estudio demuestran que la Sangre de grado tiene actividad antibacteriana frente a *Helicobacter pylori*, así mismo se ha demostrado que para el producto concentrado, este efecto es de tipo bactericida y no solo bacteriostático. Así también, los resultados indican que el efecto antibacteriano se da a concentraciones elevadas del producto y que no la hemos evidenciado a diluciones de 1/10 o mayores.

Estudios anteriores han mostrado que la sangre de grado tiene efecto positivo en el tratamiento de las úlceras gástricas y la gastritis (13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24). La actividad curativa estaría relacionada con el efecto cicatrizante del Clorhidrato de Taspina, producto de la estimulación en la migración de los fibroblastos, como ha sido probada por Málaga y Vaisverg respectivamente (27).

Esta propiedad cicatrizante de la sangre de grado podría ser complementada con la actividad antibacteriana que

conllevaría a la disminución o erradicación de *Helicobacter pylori*, con lo que se eliminaría la alteración producida a nivel de la mucosa gástrica por la colonización de la bacteria.

Algunos estudios han mostrado que la sangre de grado a concentraciones mayores de 1:300, tienen efecto citotóxico sobre las células de la mucosa gástrica (22,24). La dosis usual en los nativos de la amazonia es bastante diluida (aproximadamente tres gotas en un vaso de agua o una cucharada pequeña en un litro de agua) obviamente mucho mas diluida que la concentración que inhibe el crecimiento de *Helicobacter pylori*, según lo muestran nuestros resultados. Aparentemente ello nos conduce a una discrepancia entre la actividad antibacteriana de sangre de grado y sus efectos terapéuticos en gastritis y úlcera gástrica.

Al respecto Miller y col. (24) realizaron un estudio *in vivo* en el que experimentalmente produjeron úlceras en estomago de ratas y luego las trataron con diluciones de 1:1000 y 1:10,000 de sangre de grado (equivalente a las empleadas por los nativos amazónicos). Sus resultados evidenciaron disminución de la flora bacteriana estadísticamente diferente a los controles no tratado con sangre de grado, en este estudio se consideró únicamente enterobacterias y no *Helicobacter pylori*. El mismo estudio mostró que la sangre de grado además de su potente actividad antibacteriana *in vivo*, reduce la actividad de la enzima Mieloperoxidasa, así como reducción en el tamaño de la úlcera gástrica, y la disminución de la expresión de genes proinflamatorios: factor de necrosis tumoral- α , Oxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), Interleukina 1 β , Interleukina-6 y Ciclooxygenasa-2, principalmente iNOS e IL-6. Comparando esta actividad *in vivo* frente a los resultados obtenidos con Ampicilina, sus resultados muestran que la dilución de sangre de grado 1:1000, es más efectiva que los resultados obtenidos con Ampicilina en la dosis terapéutica, además que el efecto antibacteriano de sangre de grado esta acompañado por una disminución de la inflamación, lo que no ocurre con la Ampicilina.

Por otra parte, Elliot y col. (25) realizando un estudio *in vitro*, encontraron que la sangre de grado tiene un efecto inhibitor del crecimiento de *Escherichia coli*, hasta en una dilución de 1:10, y que a 1:100, el efecto inhibitor no se manifiesta. Resultados similares a los nuestros con *Helicobacter pylori*, que nos llevaría a postular que la actividad antibacteriana se potencia notablemente *in vivo*, acompañado por factores inmunológicos que posibilitarían tal efecto. Ello se ratifica por la descripción de Elliot y col. de un factor "epidermal" de crecimiento y la evidencia de los

cambios en la absorbancia UV, cuando la sangre de grado es mezclada con la secreción gástrica, lo que sugiere una interacción que alteraría el microambiente gástrico transformándolo en un medio incompatible con el crecimiento de la bacteria (26).

El efecto antibacteriano, a concentraciones elevadas de sangre de grado frente a *Helicobacter pylori*, no disminuye la importancia de este producto natural en el tratamiento efectivo de las afecciones causadas por esta bacteria, como es explicado en los párrafos anteriores. Al respecto se debe considerar también que, la sangre de grado está compuesta por diversos componentes: proantocianinas (antioxidantes), taninos, un lignan de nombre dimetil cedrusina, y un alcaloide llamado Taspina, entre otros. Uno o más de los cuales presentaría un efecto antibacteriano, pero que su actividad se encuentra disminuida por su dilución entre los demás componentes de la sangre de grado.

El estudio que presentamos, tiene como ventaja frente a los anteriores que se trabajó directamente con *Helicobacter pylori*, agente etiológico de la gastritis y úlcera, así mismo la metodología empleada (métodos de referencia para evidenciar efecto antibacteriano), nos permitió determinar la concentración mínima inhibitoria y la actividad bactericida de la sangre de grado.

Los resultados obtenidos, atribuyen efecto inhibitor del crecimiento a las distintas presentaciones de sangre de grado incluidas en el presente estudio, sin embargo existen diferencias notables en la actividad antibacteriana entre estos productos, observándose la mayor diferencia entre el producto proveniente de Laboratorios Química Suiza y el obtenido de un centro naturista, tal como se muestra en los resultados.

Asumimos que estas diferencias se podrían deber a la pureza del producto, y su origen, pues se sabe que existen diversas especies del género *Croton* y las propiedades curativas son atribuidas a la especie *Croton lechleri*, para el caso de la sangre de grado donada por Química Suiza y la proveniente de la ciudad de Tarapoto, su pureza y origen se encuentran garantizadas, y los resultados analíticos muestran que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el efecto antibacteriano de estas dos presentaciones.

La menor actividad inhibitora de la sangre de grado marca Dragón y la obtenida del centro naturista, respondería a que en estos casos el producto pudo haber sido suspendido en algún solvente, lo cual disminuiría su actividad antibacteriana o provenga de otra especie del género.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, estimulan a continuar las investigaciones sobre diversos aspectos todavía desconocidos: actividad antibacteriana de los componentes de la sangre de grado frente a *Helicobacter pylori*, estudios *in vivo* con el modelo animal adecuado que permitan dilucidar la incógnita existente sobre los factores y mecanismos involucrados en la diferencia entre la actividad *in vitro* e *in vivo*, además de su actividad frente a otras especies bacterianas.

Estudios de esta naturaleza permitirán mejorar el tratamiento, estandarizarlo con el soporte de evidencia científica y difundirlo; posibilitando con ello ampliar la cantidad de beneficiados, con un producto de bajo costo, sin efectos adversos, elevada efectividad y ampliamente difundido en nuestro territorio, inclusive fuera de la amazonia.

Agradecimientos: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - CONCYTEC, por haber financiado el estudio.

Al Dr. Raul Leon Barua por su invaluable apoyo profesional brindado para la presentación de este trabajo

Correspondencia:

Jesús Tamariz Ortiz
 Facultad de Medicina “Alberto Hurtado”
 Universidad Peruana Cayetano Heredia
 Av. Honorio Delgado s/n Urb Ingeniería
 San Martín de Porres Lima Peru

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Feldman M. *Helicobacter pylori* and the Etiology of Duodenal Ulcer: Necessary but Not Sufficient. *Am J Med* 1991;91:563-5.
- Novartis Biosciences Perú S.A Enfermedad Ácido Péptica (Monografía Zurcal®) 1997; 27-33.
- Labenz J, Guillenburg B. Long term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215 : 111-115.
- Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 173.
- Ramírez-Ramos, León-Barúa R, Gilman RH, et al. *Helicobacter pylori* and gastritis in Peruvian patients : relationship to socioeconomic level, age and sex. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(7) : 819-23.
- Klein P. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities, Graham D, et al High prevalence of *Campylobacter pylori* (CP) infection in poor and rich Peruvian children determined by 13C-urea breath test (13C-UBT). *Gastroenterology* 1989; 96 : A260.
- EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1994; 341: 1359-62.
- Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996; 215: 48-51.
- Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence of a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302:1302-5.
- Brener T Sudhop T. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 ; 89 (1) : 47-52.
- Ramírez Ramos A, Gilman RH, Recaverren S, et al. Detección del *Campylobacter pilorico* en pacientes con enfermedades gastroduodenales. *Acta Gastroent Latin American* 1986; 16 : 9-22.
- Ramírez Ramos A, Gilman RH, Recavarren S, et al . *Campylobacter pylori*, gastritis crónica, duodenitis crónica úlcera gástrica y úlcera duodenal . *Arq Gastroent Sao Paulo* 1987 ; 24 : 10-5.
- Vasquez, M. R., *Useful Plants of Amazonian Perú*. Second Draft. Filed with USDA's National Agricultural Library. U, 1990.
- Piles Rutter, R.A. *Catalogo de Plantas Utiles de la Amazonia Peruana*. Instituto Linguistico de Verano. Yarinacocha, Perú.(5) 1990.
- Duke, James & Vasquez, Rudolfo, *Amazonian Ethnobotanical Dictionary*, CRC Press Inc.: Boca Raton, FL, 1994.
- Maxwell, Nicole, *Witch Doctor's Apprentice, Hunting for Medicinal Plants in the Amazon*, 3rd Edition, Citadel Press: New York, NY. 1990.
- Rios, Marlene Dubkin de, *Amazon Healer, The Life and Times of an Urban Shaman*. Avery Publishing Group, Carden City Park, NY 1992; (268).
- Phillipson JD. A matter of some sensitivity. *Phytochemistry*, 1995.
- Kember Mejia and Elsa Reng, *Plantas medicinales de uso popular en la Amazonia Peruana*. AECI and IIAP, Lima, Perú.(75). 1995.
- Vlietinck, A.J. and Dommissie, R.A. eds. *Advances in Medicinal Plant Research*. Wiss. Verlag; Stuttgart, Germany.
- Itokawa H, et al. 1991. A cytotoxic substance from Sangre de Grado. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 1985; 39(4): 1041-1042.
- Chen ZP, et al. Studies on the anti-tumour, anti-bacterial, and wound-healing properties of dragon's blood. *Planta Med*, 1994 Dec.
- Tieters L, et al. Isolation of a dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (Croton p.) as an inhibitor of cell proliferation. *J Nat Prod*, 1993 Jun.
- Mieller Mark, Naughton W., Xiao-Jing Zhang, Thompsom, J., Charbonet R., Bobrowski P., Lao J., Trentacosti A. Treatment of gastric ulcers and diarrhea with the Amazonian herbal medicine sangre de grado. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: 192-200
- Elliot SN, Buret A, McKnight W, Miller MJS, Wallace JL. Bacteria rapidly colonize and delay the healing of

- gastric ulcers in rats. Am. J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1998; 275: 424-432.
26. Elliot SN, Wallace JL, Mc Knight W, Gall DG, Harding JA, Olson M, Buret A. Bacterial colonization and healing of gastric ulcers: the effects of epidermal growth factor. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000, 278: 105-112.
27. Malaga Trillo G. Efecto del clorhidrato de Taspina sobre la curación de úlcera gástrica inducida en ratas, Tesis para optar el grado de bachiller en Ciencias con mención en Biología. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 1991.

Síndrome respiratorio agudo severo (SRAS).

GARCIA APAC Coralith^{*}, MAGUIÑA VARGAS Ciro^{*} GUITIERREZ RODRIGUEZ Raul^{&&}.

RESUMEN

En esta revisión actualizada presentamos los principales aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y medidas de control y prevención de esta nueva enfermedad conocida como SRAS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo), que se ha considerado como la primera enfermedad infecciosa de origen viral epidémica del siglo XXI afectando principalmente áreas de China, incluyendo Taiwán y Hong Kong, así como Vietnam, Singapur y Canadá (Toronto).. El agente viral causante de esta enfermedad es un nuevo coronavirus. El tratamiento mas efectivo aun no ha sido definido.

PALABRAS CLAVES: SRAS, Coronavirus, Neumonía Severa

INTRODUCCION

En los últimos treinta años han aparecido nuevas enfermedades, a las que se le han denominado “enfermedades emergentes” , ejemplo de ellas son: la enfermedad de los Legionarios, el SIDA, las enfermedades hemorrágicas severas como el Ebola, Guanarito, Sabia, Hantavirus, entre otras (1).

En este siglo se ha descrito por primera vez una nueva enfermedad infecciosa de origen viral, la que se ha denominado Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS). En noviembre del 2002, un hombre de negocios falleció de una misteriosa enfermedad respiratoria aguda en la provincia de Guangdong (China Popular), la cual cuenta con 75 millones de habitantes.

Posteriormente aparecen cientos de casos similares en esta misma provincia, que fueron causa de numerosas muertes, pero lamentablemente permanecieron sin notificación científica. Es recién, en Febrero del 2003, cuando los médicos de Hong Kong difunden a la comunidad científica la existencia de una enfermedad respiratoria desconocida de comportamiento epidémico

en el continente asiático. Un médico procedente de Guangdong, que presentó este proceso respiratorio febril agudo severo, había estado hospedado en el noveno piso de un hotel de Hong Kong y doce de otros huéspedes del mismo piso enfermaron días después. Todos ellos se convirtieron posteriormente en los casos índices al regresar a Vietnam, Singapur y Canadá (2, 3).

El SRAS fue reconocido por primera vez el 26 de Febrero de 2003 en Hanoi, Vietnam. La posterior aparición de casos a Europa y América del Norte produjeron nuevos brotes en estos países, por ello el 12 de marzo del 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la alerta mundial y bautizó a esta nueva enfermedad con el nombre de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (“SRAS”), y definió los casos sospechosos y probables.

Gracias al esfuerzo de varias comunidades científicas de diferentes países, dos semanas después se identificó al agente infeccioso viral. Hasta el 17 de Junio la OMS ha notificado 8,464 casos, 799 de ellos fatales, en 29 países de Asia (92% de estos casos en China), Europa, África, Norte y Sudamérica. En esta última, sólo se

^{*} Departamento de Enfermedades Transmisibles y Dermatológicas (DETD), Hospital Nacional Cayetano Heredia

^{&&} Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia

han reportado 3 casos en Brasil y un caso en Colombia^(2,3).

El mayor número de casos a nivel mundial fue reportado entre la segunda quincena de marzo y la primera quincena de mayo del 2003 (Gráfico 1). A raíz de esta epidemia y la alarma mundial, en Vietnam las autoridades sanitarias y políticas en forma precoz adaptaron medidas estrictas de cuarentena y control sanitario de los casos y contactos, logrando ser el primer país en controlar esta nueva epidemia. Posteriormente otros países han logrado controlar esta nueva enfermedad.

AGENTE INFECCIOSO

Al inicio se pensó que el SRAS era causado por un picornavirus y luego un neumovirus, pero posteriormente en forma rápida y paralela, científicos de diversos países, identificaron el verdadero agente, un nuevo virus perteneciente al género Coronavirus (4) Este género fue descrito por primera vez en 1965 por Tyrrell y Bynoe, como semejante al virus de la bronquitis de los pollos (5), y su naturaleza citopática por Hamre y Procknow al ser aislado en estudiantes de medicina que padecían de resfríos (6). Se estableció el término *coronavirus* (por el prefijo *corona*, que denota dicha apariencia en las proyecciones estructurales de su superficie) para dar significado a este nuevo género viral (7). Se considera como el principal agente viral veterinario que afecta el tracto respiratorio y gastrointestinal, así como el sistema nervioso central y el riñón, y durante los últimos quince años se han descrito partículas coronavirus símil en materias fecales humanas (8).

Las muestras de pacientes que cumplían con la definición de caso de SRAS fueron enviadas al Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) por colaboradores de Vietnam, Singapur, Tailandia, Hong Kong, USA y Canadá como parte de la investigación del agente etiológico (4). Las características citopatológicas fueron observadas en las células Vero E6 del inóculo de una muestra de hisopado faríngeo. A través de la microscopía electrónica, fueron evaluadas las características ultraestructurales, encontrándose que estas eran similares a las de los coronavirus (Figura 1). Además, se demostró por análisis de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, que eran reactivos contra anticuerpos policlonales del grupo I de estos virus; pero a través de la técnica de PCR, se pudo determinar que la secuencia de nucleótidos era diferente a la de los coronavirus conocidos. Posteriormente se implementó técnicas de ELISA e inmunofluorescencia para la detección de anticuerpos

séricos específicos (4). En base a estos hallazgos, se confirmó la sospecha que un nuevo virus perteneciente a la familia de los coronavirus era el agente asociado a SRAS. ¿Cómo un agente perteneciente a una familia de virus que suele manifestarse como resfrío común en el hombre podía ahora relacionarse con una enfermedad tan severa? Se conoce que los coronavirus producen cuadros respiratorios y gastrointestinales severos en los animales, por lo que no es difícil aceptar la hipótesis de que un coronavirus inicialmente originado en un animal mutó o recombinó, permitiendo infectar al hombre, producir enfermedad y pasar de persona a persona.

Se viene realizando investigaciones tanto en animales salvajes como en los domésticos para reforzar esta teoría (9, 10). Se ha encontrado un coronavirus muy similar al asociado a SRAS en animales salvajes que se consumen en los mercados de Guandong (9), aunque se desconoce si estos animales serían los reservorios naturales o han sido infectados a partir de otro animal. Por otro lado se conoce que las cucarachas y las ratas actúan como huéspedes pasivos, ingiriendo y eliminando el virus, pero sin presentar ninguna evidencia serológica ni histopatológica de infección. Se ha propuesto que el gato doméstico jugaría algún rol en la transmisión del nuevo coronavirus. Si se confirma que el gato puede infectarse, este sería uno de los responsables de introducir al virus dentro de las casas. Los científicos han identificado al gato como potencial modelo sin embargo hasta el momento el único modelo animal reconocido es el mono macaco (10).

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Se considera que la principal forma de transmisión es la vía aérea. Se ha detectado más de 100 millones de copias de ARN viral en el esputo de pacientes en la fase aguda (11). Por otro lado, se conoce que el virus puede permanecer en el medio ambiente alrededor de 3 horas. Se han encontrado también partículas vírales en las heces de pacientes convalecientes (11), lo que apoya junto a otras evidencias, la posibilidad de transmisión fecal-oral. Después de un periodo de incubación de 3 a 10 días, el paciente presenta síntomas en forma súbita. No se conoce el periodo de transmisibilidad, tampoco la susceptibilidad e inmunidad.

Fiebre, es un síntoma referido casi en el 100% de los pacientes en las series reportadas (12, 13, 14). Siguen en orden de frecuencia: tos, mialgias, disnea, cefalea, malestar general, escalofríos y diarrea (esta última reportada hasta en el 23% de los casos) (14). En el examen físico es frecuente el hallazgo de crepitantes en campos pulmonares. En los exámenes de laboratorio los hallazgos más prevalentes son linfopenia,

trombocitopenia, proteína C reactiva alta, elevación de las transaminasas, elevación de la deshidrogenasa láctica así como trastornos electrolíticos, especialmente hiponatremia (12, 13, 14). La hipoxemia puede ser severa en algunos pacientes, cerca de la cuarta parte de ellos desarrollan insuficiencia respiratoria. En cuanto a los hallazgos radiográficos, según una serie de 144 casos descritos en Canadá (14), al momento del ingreso se observaron infiltrados unilaterales y bilaterales, en el 46% y 29%, respectivamente. Del 25% de pacientes que presentaban una radiografía normal, el 58% de ellos, presentó infiltrados unilaterales o bilaterales, durante la evolución.

La mayoría de los pacientes con SRAS son adultos previamente sanos, entre 25 y 70 años con una media de 54 años. Los brotes en Toronto y Hong Kong (12, 14) han involucrado a adultos jóvenes, con una edad que oscila entre 39 y 42 años y en ambos brotes alrededor de 50% de pacientes eran trabajadores de salud. Fue necesario la admisión a una unidad de cuidados intensivos en 21 a 38% de los casos, y del 14 al 38% necesitaron ventilación mecánica. La mortalidad reportada ha sido entre 4 y 6%. No se han reportado casos fatales en USA. Sin embargo existe una diferencia importante entre las tasas de mortalidad entre las series reportadas en la China y Canadá (3.6% vs 5.6%, respectivamente).

Los análisis estadísticos con modelos multivariados en las series reportadas, establecen la identificación de algunos factores asociados a mal pronóstico, entre ellos fundamentalmente la edad mayor de 60 años y la comorbilidad (14).

TRATAMIENTO

La mayoría de pacientes han recibido antibióticos diversos (incluyendo una cefalosporina de tercera generación y un macrólido, entre otros), sin mayor variación en la evolución. En Singapur, Hong Kong, Guangdong y Canadá se ha utilizado una combinación del antiviral ribavirina con corticoides a dosis altas (12, 13, 14). Existe en la actualidad gran controversia en cuanto a la eficacia de este esquema terapéutico, sin embargo en ausencia de otro esquema alternativo probablemente se siga utilizando.

La ribavirina es una droga que puede ser tóxica en algunas personas. Cerca del 50% de los pacientes experimentan el descenso de la hemoglobina de por lo menos 2g/dl y en 66% de estos pacientes se evidencia hemólisis, con la elevación de la bilirrubina indirecta (14). Se reconoce también el incremento en el riesgo

de desarrollo de arritmias cardíacas. Por otro lado, su eficacia contra el virus del SRAS es desconocida (15). Se sabe que es efectiva contra otros virus como el virus sincitial respiratorio, el cual es similar al metapneumovirus, aislado inicialmente en Hong Kong y que se creyó era el agente causal de SRAS. Además, *in vitro*, la concentración inhibitoria de la ribavirina contra el nuevo coronavirus es ± 30 , valor mucho más alto que el nivel usual (entre 1 y 5) para otros virus asociados a enfermedades respiratorias. Es también conocido su efecto teratogénico, por lo cual no se recomienda su uso en el primer trimestre del embarazo.

En cuanto al uso de corticoides, tampoco se ha llegado a un acuerdo. Los que apoyan su uso (13) argumentan que es necesario suprimir la respuesta inflamatoria la que es mediada por una serie de citoquinas y de esta manera detener la progresión de la enfermedad pulmonar. Los que están en contra (16) refieren que en base al manejo del síndrome de distress respiratorio agudo, en donde el uso de corticoides ha sido controversial, estos no deberían ser incluidos como parte del manejo de SRAS. Existe alrededor de 10% de pacientes que no responden en forma favorable al esquema de ribavirina más corticoides. En estos pacientes se ha intentado la inmunización pasiva con plasma de pacientes en estado de convalecencia, que contiene títulos altos de anticuerpos antivirales. En este grupo de pacientes también se ha usado plasmáferesis, inmunoglobulina y pentaglobulina. La eficacia de estas intervenciones terapéuticas aún no ha sido evaluada.

Se ha propuesto el uso de esquemas profilácticos con ribavirina oral para trabajadores de salud expuestos a pacientes con SRAS, lo que ha generado también gran controversia, por lo que su uso no ha sido muy difundido.

CONTROL

La estrategia para el control de esta nueva enfermedad esta basada en tres pilares fundamentales: la detección temprana del caso, su aislamiento y el manejo de los contactos (2, 3). La definición de caso sospechoso y caso probable propuesto por la OMS se muestra en los cuadros 1 y 2 respectivamente (2). La mejor estrategia para limitar la transmisión dentro del hospital es el aislamiento. Desde el triaje, el paciente debe ser evaluado en un ambiente aislado y debe usar una mascarilla que filtre el aire espirado. El personal de salud que lo atiende debe usar mascarilla, lentes protectores y debe lavarse las manos antes y después de atender al paciente. Debe recordarse que el estetoscopio y otras herramientas son potenciales rutas de transmisión. El uso de desinfectantes debería estar disponible a

concentraciones adecuadas. Si el paciente cumple con los criterios de caso sospechoso o probable debe ser hospitalizado y aislado, idealmente en una habitación a presión negativa o en su defecto una habitación simple con una cama y baño propio. El paciente no debe salir de la habitación, y si lo hace debe usar una mascarilla.

Debe prestarse particular atención a las intervenciones que generen aerolización como nebulizaciones, fisioterapia respiratoria, broncoscopia y gastroscopia.

El lavado de manos antes y después de la atención del paciente sigue siendo una intervención crucial. Se puede usar desinfectantes de piel basados en alcohol.

La limpieza de la habitación debe hacerse con desinfectantes de conocida acción antiviral. Todo el personal involucrado incluyendo el personal de limpieza así como las visitas (las cuales permanecerán restringidas) deben usar un equipo de protección personal que incluya el uso de mascarilla, P99 o P100 (que filtra el 99 y el 99.97% del aire espirado, respectivamente), lentes protectores, guantes y mandilón. Todo el personal debe estar entrenado para mantener las medidas de control de infección en el cuidado del paciente con SRAS. El paciente permanecerá hospitalizado hasta la etapa de convalecencia, cuando permanezca afebril, no presente tos, los exámenes de laboratorio inicialmente anormales tiendan a normalizarse y los hallazgos radiográficos tiendan a resolverse (2).

CONTACTO CERCANO

La detección y control de los contactos es una de las medidas de control más efectivas. Se define como contacto cercano a toda persona que este en riesgo de desarrollar SRAS debido a la exposición de un paciente con esta enfermedad, entendiéndose como exposiciones de riesgo el vivir, cuidar o tener contacto directo con secreciones respiratorias u otros fluidos corporales de un paciente con SRAS (2, 3). Dependiendo si el caso índice fue sospechoso o probable, el contacto también se definirá como contacto de caso sospechoso o probable, respectivamente. El contacto casual con un paciente con SRAS no se considera una exposición de riesgo. Los contactos deben ser educados acerca de las diferentes características de la enfermedad haciendo énfasis en el reconocimiento de la fiebre que suele ser el síntoma mas frecuente y precoz. El contacto de caso probable debe permanecer en casa voluntariamente por espacio de 10 días. Se le debe realizar una vigilancia activa mediante la visita diaria de un trabajador de salud.

En cambio, el contacto de caso sospechoso, puede continuar realizando sus actividades fuera de casa pero comunicándose diariamente por teléfono con un servicio de salud.

¿Qué hacer a nivel internacional? Debe educarse a los viajeros internacionales sobre el reconocimiento de los principales síntomas de SRAS: fiebre, tos y/o disnea.

Para prevenir la diseminación de SRAS los viajeros deben ser evaluados al salir de un área de transmisión reciente a través de un cuestionario y la toma de temperatura. Hasta el 17 de Junio, esta recomendación debe llevarse a cabo en Toronto (Canadá), Beijing, Hong Kong y Taiwan (China). No hay restricciones en cuanto al transporte de alimentos o animales desde estas áreas (2, 3). Si el viajero al regresar a su país, presenta algunos de los síntomas descritos dentro de los 10 días de su llegada debe solicitar atención médica. Desde abril del 2003 la OMS/CDC ha recomendado posponer los viajes que no sean esenciales a las diferentes áreas de transmisión de SRAS. Esta recomendación es reevaluada día a día. Hasta el 17 de junio, la única localidad en la que se sigue manteniendo esta recomendación es en Beijing (China).

CONCLUSIONES

Esta nueva enfermedad producida por un virus del género coronavirus, ha sido la primera enfermedad viral de tipo epidémico que en un tiempo récord ha sido diagnosticado, gracias a la colaboración de los científicos de varios países. Así mismo, en forma extraordinaria se ha logrado desarrollar el genoma del virus y con medidas de control tan sencillas y antiguas como la cuarentena, se ha podido controlar y evitar la diseminación en muchos lugares. Si bien ha causado pánico y zozobra a nivel mundial, en comparación con el virus de la inmunodeficiencia humana, tuberculosis, malaria e influenza, han sido relativamente pocos los casos de SRAS así como un limitado número de muertes. Sin embargo, aún no se puede predecir cual será el curso de esta nueva enfermedad ni el impacto global que genere. Pero desde ya sabemos que el SRAS ha cambiado la forma de practicar la medicina de hoy.

Las mascarillas tendrán que ser usadas por el paciente y el doctor durante la atención médica y cada una de éstas a su vez se convertirán en un riesgo potencial.

Una vez más la vocación y el interés de ayudar superaran el temor de enfermar y morir; de hecho, cientos de trabajadores de salud superaron el miedo y

hoy se cuentan entre los héroes.

Correspondencia:

Coralith García Apac
5B-101 Unidad Vecinal del Rimac
03345@upch.edu.pe

RESUMEN BIBLIOGRAFICO

1. Chin, J. El control de las enfermedades transmisibles. Publicación científica y técnica 581. XVII Edición. Organización Panamericana de la Salud. 2001
2. www.cdc.gov/ncidod/sars
3. www.who.int/csr/sars
4. Ksiazek T, Erdman D, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *The New Engl J of Med* 2003;348(20):1953-1966
5. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *British Med J* 1965;1:1467-70
6. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol* 1967;1:175-78
7. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967;57:933-40
8. Holmes KV, Lai MC. Coronaviridae and their replication. En: Fields B, Knipe D, Howley P eds. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia. Lippincot-Raven 1996:1075
9. Cyranosky D, Abbott A. Virus detectives seek sources of SARS in China s wild animals. *Nature* 2003; 423(2939):467
10. Abbott A. Pet theory comes to the fore in fight against SARS. *Nature* 2003; 423(6940):576
11. Drosten C, Gunther S, et al. Identification of a novel coronavirus in patient with severe acute respiratory syndrome. *The New Engl J of Med* 2003;348(20):1967-1976
12. Lee N, Hui D, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The New Engl J of Med* 2003;348(20):1986-1994
13. Tsang H, Ho P, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The New Engl J of Med* 2003;348(20):1977-85
14. Booth C, Matukas I, et al. Clinical features of short term outcome of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289 (2): 2801-2805
15. Koren, G. King S, et al. Ribavirina in the treatment of SARS: a new trick for an old drug. *CMAJ* 2003; 168(10): 1289-1292
16. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. *The New Engl J of Med* 2003; 348 (20):2034-2035.

Aspectos inmunológicos de la infección por papilomavirus humano. Rol del complejo mayor de histocompatibilidad .

CERVANTES Jorge *

INTRODUCCION

El cáncer cervical es un problema importante de Salud Pública en los países en vías de desarrollo. Constituye cerca del 30% del total de neoplasias en la mujer, en Latinoamérica (1,2) y es la principal causa de muerte en mujeres en el Perú (3). Existe un rol comprobado de ciertos genotipos de papilomavirus humano (HPVs por sus siglas en Inglés : *Human Papillomavirus*) en la patogénesis del cáncer de cuello uterino, siendo la infección por ciertos tipos de HPV, el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical (4,5,6,7,8).

ASPECTOS VIRALES

El papilomavirus humano pertenece a la familia Papovaviridae, virus sin cubierta, con genoma compuesto de DNA de doble cadena, circular, de entre 6,800 a 8000 pares de bases en tamaño.

El genoma del virus consiste básicamente de tres regiones: Una región no codificadora, y las regiones que codifican los genes tempranos y tardíos .

El DNA viral existe, independientemente del DNA cromosomial, en forma de plásmido (forma episomal) en lesiones benignas o premalignas, y se encuentra más bien integrado en el DNA celular en la mayoría de los tumores que ocasiona (9). Cuando el DNA del virus se integra en el genoma del hospedero en lesiones pre-invasivas tardías o en cáncer invasivo, activa los genes

tempranos E6 y E7 (10), esto lleva a la expresión de dos oncoproteínas (llamadas asimismo E6 y E7), capaces de interferir con dos anti-oncogenes importantes del hospedero: p53 y pRb, encargadas de controlar la replicación celular . La proteína E6 bloquea al anti-oncogen p53, y la proteína E7 bloquea al anti-oncogen pRb, con la subsecuente transformación y malignización (11).

El papilomavirus humano es un virus epiteliotrópico, infecta el estrato basal del epitelio, manteniendo la transcripción y replicación de su DNA a niveles muy bajos. El epitelio del tracto anogenital es el blanco de infección de papilomavirus mucosotrópicos (12). El condiloma acuminado, y casi todas las neoplasias de células escamosas del tracto anogenital son causados por papilomavirus específicos (6).

Hasta la fecha, más de cien diferentes genotipos del virus han sido identificados, de los cuales 40 infectan el tracto anogenital (13). Los genotipos anogenitales están subdivididos de acuerdo a su presunto potencial oncogénico, en tipos de bajo-riesgo, y tipos de alto-riesgo oncogénico (14).

La infección por HPV es la enfermedad viral de transmisión sexual más común, con prevalencias de infección que van desde el 10% hasta 50% en mujeres sexualmente activas (14). En algunos lugares del mundo distintos de Europa (de donde se cuenta con gran información desde el inicio), algunos tipos de HPV,

* Médico egresado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Departamento de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Kagoshima, Kagoshima, Japón

diferentes a los clásicos tipos de alto-riesgo HPV-16 y HPV-18, pueden tener mayor relevancia. Esto se ha observado en varios países de Asia (15,16,17,18,19, 20), y en algunos reportes de Brasil (6) y Bolivia (21, 22). En el Perú sin embargo, la distribución de tipos parece seguir a la que se describe en países Europeos (23). Lo mismo se ha observado en Mestizos Mexicanos (24), y en mujeres hispánicas en los Estados Unidos (25).

Debemos también prestar atención a las infecciones por múltiples tipos, ya que diferentes tipos pueden tener efectos antagónicos o por el contrario sinérgicos con respecto a la carcinogénesis. (26).

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad humano (MHC, por sus siglas en Inglés *human Major Histocompatibility Comple*), al cual se refiere también como HLA (por *Human Leukocyte Antigen*), comprende una familia de genes que controlan la respuesta inmune hacia agentes patógenos, aceptación o rechazo de transplantes (de ahí el termino "histocompatibilidad"), y vigilancia de tumores. El MHC ha sido el foco de muchos estudios en las últimas décadas. Su extenso polimorfismo define una "huella dactilar" del sistema inmune de cada individuo, y es por ello que las aplicaciones del HLA van mas allá de la medicina (transplantes) e investigación medica (asociaciones con múltiples enfermedades), sino que también es útil en situaciones legales de discusión de paternidad, por ser capaz de excluir el parentesco en casos de falsa acusación (27), y en antropología molecular, brindando soporte científico acerca de patrones migratorios y evolutivos humanos (28).

El complejo mayor de histocompatibilidad está codificado en el brazo corto del cromosoma 6 en el humano, e incluye por lo menos 200 genes. El complejo se encuentra dividido en tres regiones: Clase II (con los genes HLA-DR, -DP y -DQ), clases III (que incluye los genes que codifican las proteínas del complemento y factor de necrosis tumoral), y clase I (con los genes HLA-A, -B, -C, -E, -H, -G y -F) (29).

Aspectos Inmunológicos

Aspectos inmunológicos y genéticos del hospedero juegan también un rol importante en el resultado de la enfermedad asociada con la infección por HPV. El riesgo de cáncer cervical depende del tipo de HPV (30) y de la población (31), siendo necesarios tanto factores virales como del hospedero, para del desarrollo de lesiones precancerosas y finalmente cáncer cervical (32).

Se han reportado incrementos en las frecuencias de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y neoplasia cervical en pacientes luego de transplante renal (33, 34), inmunosupresión (35), e inmunodeficiencias primarias (36), así como un riesgo incrementado de cáncer cervical en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (37) y reactivación de infección por HPV pre-existente en mujeres con cargas virales de VIH altas (38). Todo esta evidencia apunta hacia el hecho de que la inmunidad hacia el virus juega un rol importante en la prevención del desarrollo de neoplasia cervical.

La infección por el virus antecede al desarrollo del cáncer por varios años (39). Se ha postulado que la respuesta inmunológica controla la infección por HPV en la mayoría de las mujeres, siendo así estas infecciones transitorias (40). Sin embargo, en una proporción pequeña de mujeres, la infección deviene en persistente y lleva al desarrollo de lesiones precancerosas y últimamente cáncer (32,40,41).

Rol del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

La respuesta inmune mediada por linfocitos T hacia los antígenos del HPV, está restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). De ahí que ciertos fenotipos de HLA correlacionen con una respuesta inmune efectiva contra el HPV. (42). Ya que el complejo mayor de histocompatibilidad juega un papel importante en erradicación viral, así como en la vigilancia inmune contra ciertas neoplasias, alguna asociación entre HLA y cáncer cervical o lesiones precancerosas, podría significar una relativa incapacidad de erradicar la infección, o una relativa incapacidad de proveer vigilancia inmune contra el tejido displásico. La expresión de las moléculas de HLA se ve alterada de muchas maneras en células cervicales cancerosas (43). Se han reportado además diferencias en las frecuencias de algunos alelos de HLA de clase II en pacientes con NIC II y III que no portaban infección por HPV (44).

Varios alelos y haplotipos HLA de clase II han sido descritos asociados a susceptibilidad a cáncer cervical e infección por HPV. Sin embargo los reportes de asociaciones entre polimorfismos de HLA y carcinoma cervical han sido controversiales (45,46,47). En muchos casos estos estudios se centran solamente en la detección de HPV-16.

En algunos casos una mayor prevalencia de un alelo en particular está asociada a estar o no infectado más que a un estadio histológico. Lo cual tienen mucho sentido si pensamos que mujeres portando el alelo en cuestión son incapaces de montar una respuesta inmune

apropiada contra el virus, lo que las predispone al desarrollo de cáncer cervical (48). Por otro lado el no hallar una asociación estadísticamente significativa entre un alelo previamente reportado, puede deberse tan solo a una baja prevalencia de éste en la muestra poblacional estudiada.

Las moléculas de HLA de clase II influyen en la respuesta inmune a epítopes específicos del virus (49). Un alelo en particular, que se encuentre en mayor proporción en sujetos infectados significa que otorga susceptibilidad para dicha infección.

La mayoría de los estudios que reportan asociaciones de neoplasia cervical con alelos del complejo de histocompatibilidad, han sido realizados en población caucásica europea. Los reportes provenientes de Latinoamérica han sido hechos mayormente en población mestiza, que por llevar aún consigo una serie de alelos caucásicos dan resultados acordes con aquellos de mujeres europeas (50). Sin embargo en países andinos la situación puede ser un tanto diferente. En el vecino país de Bolivia, donde la carga indígena andina de la población es importante, he reportado recientemente la asociación de un alelo de HLA de clase II (HLA-DRB1*1602) con infección por HPV (51). Este es un alelo típico Amerindio, infrecuente en otras poblaciones, incluso en Mestizos (52).

Existen muchos indicios de que el fondo genético confiere susceptibilidad a la infección por determinados genotipos. Ya que el sistema inmune está genéticamente determinado, es importante investigar si determinados grupos étnicos son en realidad más susceptibles. De hecho se ha observado ya variación entre grupos étnicos, de cofactores de la infección por HPV, tales como el uso de anticonceptivos orales, o fumar (53). Se ha observado además que mujeres hispánicas en los EEUU, en comparación con mujeres no hispánicas, tienen un riesgo mayor de desarrollar displasia cervical (54).

La identificación de grupos susceptibles a la infección, ayudará en el diseño de vacunas efectivas contra el virus para las poblaciones que más lo necesitan. El cáncer cervical debe verse como una enfermedad prevenible (13). El desarrollo de una vacuna efectiva contra el HPV podrá prevenir las condiciones pre-malignas y malignas asociadas con esta infección.

Correspondencia:

Jorge Cervantes
jcervantes@medscape.com

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Odunsi KO, Ganesan TS. The roles of the human major histocompatibility complex and human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9(1):4-13.
2. Rios Dalenz J, Castro MD. Evaluación de la Situación del Cáncer de Cuello Uterino en Bolivia. Revisión Bibliográfica. OPS/OMS Ministerio de Salud Y Previsión Social. Engender Health, Formerly AVSC International. 2001
3. IARC (1998) Globocan I, Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Base No3). International Agency for Research on Cancer: Lyon
4. Zur Hausen H (1994). Human pathogenic papillomaviruses. In "Molecular Pathogenesis of Cancer of the Cervix and its causation by specific Human Papillomavirus Types". *Curreny Topics in Microbiology and Immunology CTMI186*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1994; pp131-56
5. Gaarenstroom KN, Melkert P, Walboomers JM, Van Den Brule AJ, Van Bommel PF, Meyer CJ, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Human papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1994 ; 4(2):73-78.
6. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(4):671-7
7. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3):328-37.
8. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327(18):1272-8
9. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremmlau A, zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985;314 (6006):111-4
10. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical

- carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(5):1654-8.
11. Adams M, Borysiewicz L, Fiander A, Man S, Jasani B, Navabi H, Lipetz C, Evans AS, Mason M. Clinical studies of human papilloma vaccines in pre-invasive and invasive cancer. *Vaccine* 2001; 19:2549-2556.
 12. Tjiong MY, Out TA, Ter Schegget J, Burger MP, Van Der Vange N. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; Jan-Feb;11 (1): 9-17
 13. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. Review Article. *Canadian Medical Association or its licensors CMAJ*. Apr.3, 2001; 164 (7); 1017-1025
 14. Hagensee ME. Infection with Human Papillomavirus: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; Feb;2(1):18-24.
 15. Chan PK, Li WH, Chan MY, Ma WL, Cheung JL, Cheng AF. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol*. 1999; Oct;59(2):232-8.
 16. Chan R, Khoo L, Ho TH, Koh CF, Lee IW, Yam KL, Chandra D, Pang M, Chow V. A comparative study of cervical cytology, colposcopy and PCR for HPV in female sex workers in Singapore. *Int J STD AIDS*. 2001; Mar;12(3):159-63
 17. Wong YF, Chung TK, Cheung TH, Nobori T, Hampton GM, Wang VW, Li YF, Chang AM. p53 polymorphism and human papillomavirus infection in Hong Kong women with cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2000; 50(1):60-3
 18. Chichareon S, Herrero R, Munoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, Santamaria M, Chongsuvivatwong V, Meijer CJ, Walboomers JM. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; Jan 7;90(1):50-7.
 19. Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; Jan;10(1):45-52.
 20. Hwang T. Detection and typing of human papillomavirus DNA by PCR using consensus primers in various cervical lesions of Korean women. *J Korean Med Sci*. 1999; Dec;14(6):593-9
 21. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; Apr;55(4):244-65.
 22. Lema CH, Hurtado LV, Segurondo D, Romero F, Dulon A, Asturizaga D, Panoso W, Garcia G, Fujiyoshi T, Yashiki S, Li HC, Lou H, Cervantes J, Hurtado L et Sonoda S. Human Papillomavirus Infection among Bolivian Amazonian Women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2001; 2:135-141
 23. Santos C, Munoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, Velarde C, Galdos O, Castillo M, Walboomers J, Meijer C, Caceres E. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer*. 2001; Sep 28;85(7): 966-71
 24. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernandez P, Salmeron J, Hernandez M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001; Feb 1,91(3):412-20.
 25. Apple RJ, Erlich HA, Klitz W, Manos MM, Becker TM, Wheeler CM. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus-type specificity. *Nat Genet*. 1994; Feb;6(2):157-62.
 26. Silins I, Wang Z, Avall-Lundqvist E, Frankendal B, Vikmanis U, Sapp M, Schiller JT, Dillner J. Serological evidence for protection by human papillomavirus (HPV) type 6 infection against HPV type 16 cervical carcinogenesis. *J Gen Virol*. 1999; Nov;80 (Pt 11):2931-6.
 27. Bryant, Neville J. The HLA system in *An Introduction to Immunohematology*. Third Edition 1994. W.B. Saunders Company. pp 256- 273
 28. Apple Raymond J and Erlich Henry A. HLA class II genes: structure and diversity, in *HLA and MHC: genes, molecules and function*. Edited by M.Browning and A. McMichael. BIOS Scientific Publishers Limited, 1996; pp 97-112
 29. Moss DJ, Khanna R. Major histocompatibility complex: from genes to function. *Immunol Today*. 1999; Apr, 20 (4):165-7.
 30. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992; Mar, 79(3):328-37
 31. IARC (1998) *Globocan I, Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Base No3)*. International Agency for Research on Cancer: Lyon
 32. Cuzick J, Terry G, Ho L, Monaghan J, Lopes A, Clarkson P, Duncan I. Association between high-risk HPV types, HLA DRB1* and DQB1* alleles and cervical cancer in British women. *Br J Cancer*. 2000; Apr;82 (7):1348-52
 33. Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, Butt K, Boyce JG, Sillman FH. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet Gynecol*. 1986 Aug;68(2):251-8.
 34. Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol*. 1983 May-Jun;27(3):220-4
 35. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J*. 1979 Dec 8;2(6203):1461-6
 36. Koss LG. Cytologic and histologic manifestations of human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):1942-50.
 37. Serraino D, Carrieri P, Pradier C, Bidoli E, Dorrucchi M, Ghetti E, Schiesari A, Zucconi R, Pezzotti P, Dellamonica P, Franceschi S, Rezza G. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer*. 1999 Jul 30;82(3):334-7
 38. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, Young M, Melnick S, Miotti P, Burk R. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human

- immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999 Feb 3;91(3):226-36.
39. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11):796-802
40. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 169(2):235-40.
41. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 ;338(7):423-8
42. Krul EJ, Schipper GM, Schreuder GJ, Fleuren, GG Kenter, Melief JM. HLA and Susceptibility to Cervical Neoplasia. *Human Immunology* (1999) 60:337-342
43. Brady CS, Bartholomew JS, Burt DJ, Duggan-Keen MF, Glenville S, Telford N, Little AM, Davidson JA, Jimenez P, Ruiz-Cabello F, Garrido F, Stern PL. Multiple mechanisms underlie HLA dysregulation in cervical cancer. *Tissue Antigens* 2000;55(5):401-11.
44. Tabrizi SN, Fairley CK, Chen S, Borg AJ, Baghurst P, Quinn MA, Garland SM. Epidemiological characteristics of women with high grade CIN who do and do not have human papillomavirus. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(3):252-7.
45. Glew SS, Stern PL, Davidson JA, Dyer PA. HLA antigens and cervical carcinoma. *Nature*. 1992 Mar 5;356(6364):22
46. Vandenvelde C, De Foor M, van Beers D. HLA-DOB1*03 and cervical intraepithelial neoplasia grades I-III. *Lancet* 1993;341(8842):442.
47. Glew SS, Duggan-Keen M, Ghosh AK, Ivanson A, Sinnott P, Davidson J, Dyer PA, Stern PL. Lack of association of HLA polymorphisms with human papillomavirus-related cervical cancer. *Hum Immunol* 1993;37(3):157-64
48. Mehal WZ, Lo YM, Herrington CS, Evans MF, Papadopoulos MC, Odunis K, Ganesan TS, McGee JO, Bell JI, Fleming KA. Role of human papillomavirus in determining the HLA associated risk of cervical carcinogenesis. *J Clin Pathol* 1994;47(12):1077-81.
49. Apple RJ, Lin P, Becker TM, Erlich HA, Wheeler CM. Both HLA-B7 and DRB1*1501 appear to be required to confer risk to HPV-16 associated invasive cancer, but function as independent risk factors for HPV 16-associated severe dysplasia. In : Genetic diversity of HLA. Functional and Medical Implication. Volume I. pp758-760 Dominique Charron, Editor EDK Medical and Scientific International Publisher. 1997
50. Silva B, Vargas-Alarcon G, Zuniga-Ramos J, Rodriguez-Reyna TS, Hernandez-Martinez B, Osnaya N, Kofman S, Torres-Lobaton A, Granados J. Genetic features of Mexican women predisposing to cancer of the uterine cervix. *Hum Pathol* 1999;30(6):626-8.
51. Cervantes J, Hurtado LV, Lema C, Andrade R, Hurtado L, Yashiki S, Fujiyoshi T, and Sonoda S. HLA-DRB1*1602 allele association with HPV infection in Bolivian women. *Tissue Antigens* 2002; 59(2):122 P32.12
52. Salazar M, Varela A, Ramirez LA, Uribe O, Vasquez G, Egea E, Yunis EJ, Iglesias-Gamarra A. Association of HLA-DRB1*1602 and DRB1*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestry. *Int J Cardiol* 2000;75 Suppl 1:S113-6
53. Kenney JW. Ethnic differences in risk factors associated with genital human papillomavirus infections. *J Adv Nurs* 1996;23(6):1221-7.
54. Becker TM, Wheeler CM, Key CR, Samet JM. Cervical cancer incidence and mortality in New Mexico's Hispanics, American Indians, and non-Hispanic whites. *West J Med* 1992;156(4):376-9.

Tumor del seno endodermal extragonadal en la infancia. Reporte de dos casos.

SÁNCHEZ LIHON Juvenal *, CASAVILCA ZAMBRANO Sandro **, GARCIA MADRID Jorge ***, KLINGE CASTRO German ***.

SUMMARY

We report two cases of extragonadal pelvic endodermal sinus tumor diagnosed at the Department of Pediatric of the National Institute of Neoplastic Diseases and discuss the clinical presentation, differential diagnosis and pathologic study. (*Rev Med Hered 2003; 14:98-103*).

KEY WORDS: Extragonadal endodermal sinus tumor.

INTRODUCCION.

Los tumores de células germinales son neoplasias derivadas de las células germinales primordiales que pueden ser de localización gonadal o extragonadal. El tumor del seno endodermal es el tumor maligno de células germinales más frecuente en la edad pediátrica, cuya localización más frecuente es la región sacrococcigea en recién nacidos (1). En niñas mayores y adolescentes su principal localización es el ovario, con menos frecuencia se localiza en mediastino, retroperitoneo, área pineal y vagina (2). La alfa fetoproteína es la principal proteína sérica del feto, producida en un principio por el saco embrionario, por lo que es un indicador para el diagnóstico, seguimiento y detección de recurrencias (3).

Las niñas con tumor del seno endodermal se presentan generalmente con descenso sanguinolento o una masa

que protruye por la vagina (3,4), pudiendo ser tratados exitosamente con cirugía y quimioterapia (5).

CASO I.

Paciente de once meses de edad, natural y procedente de La Libertad, que ingresa al INEN el 14.06.02, referida del Hospital Regional de Trujillo con Diagnóstico por biopsia de neoplasia maligna consistente con carcinoma de células claras. La madre refiere que desde los 6 meses de edad presenta sangrado vaginal escaso que progresivamente se ha incrementado en cantidad y frecuencia.

Exámenes auxiliares: Hb (103), Hto (32.1), AFP 35595.0 ng / ml. Los demás exámenes se encuentran dentro de límites normales. Ecografía: Proceso neofornativo de localización retrovesical que mide 6.5 cm. de diámetro que podría ser de origen uterino o de

* Jefe del Departamento de Patología del INEN.

** Médico Patólogo, Residente INEN de Patología Oncológica.

*** Médico Asistente del Departamento de Patología.

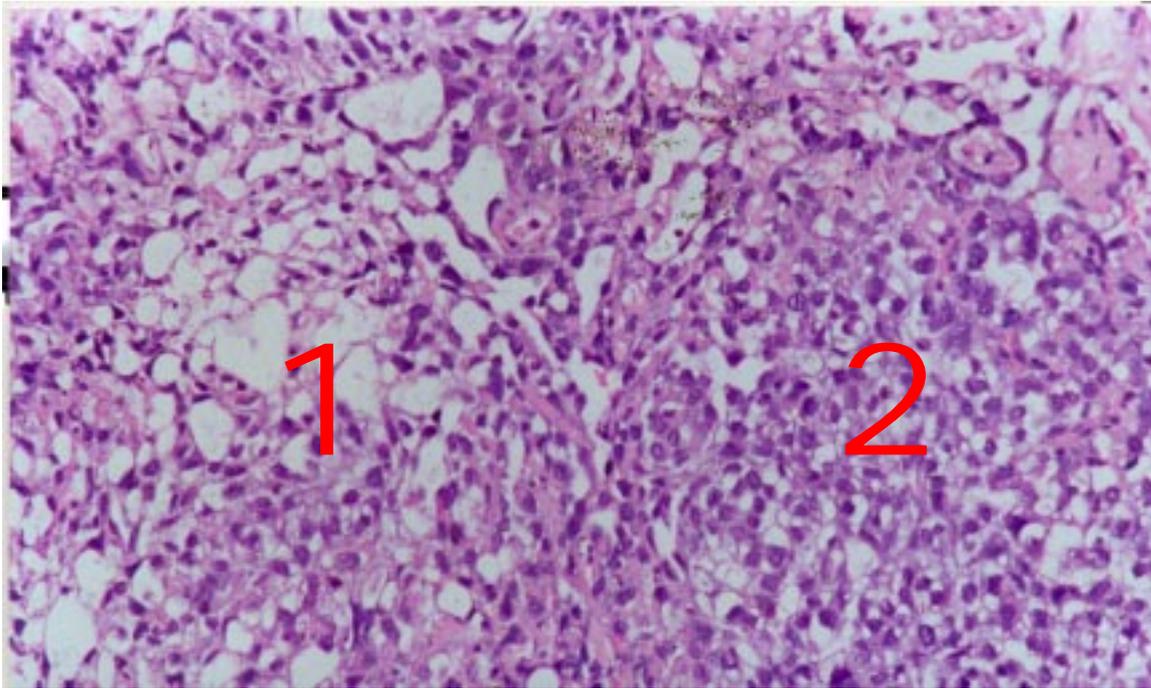


Foto 1. Tumor del seno endodermal en 100 aumentos. Se evidencian patrones histológicos reticular microquístico (1) y sólido (2). H&E x 100

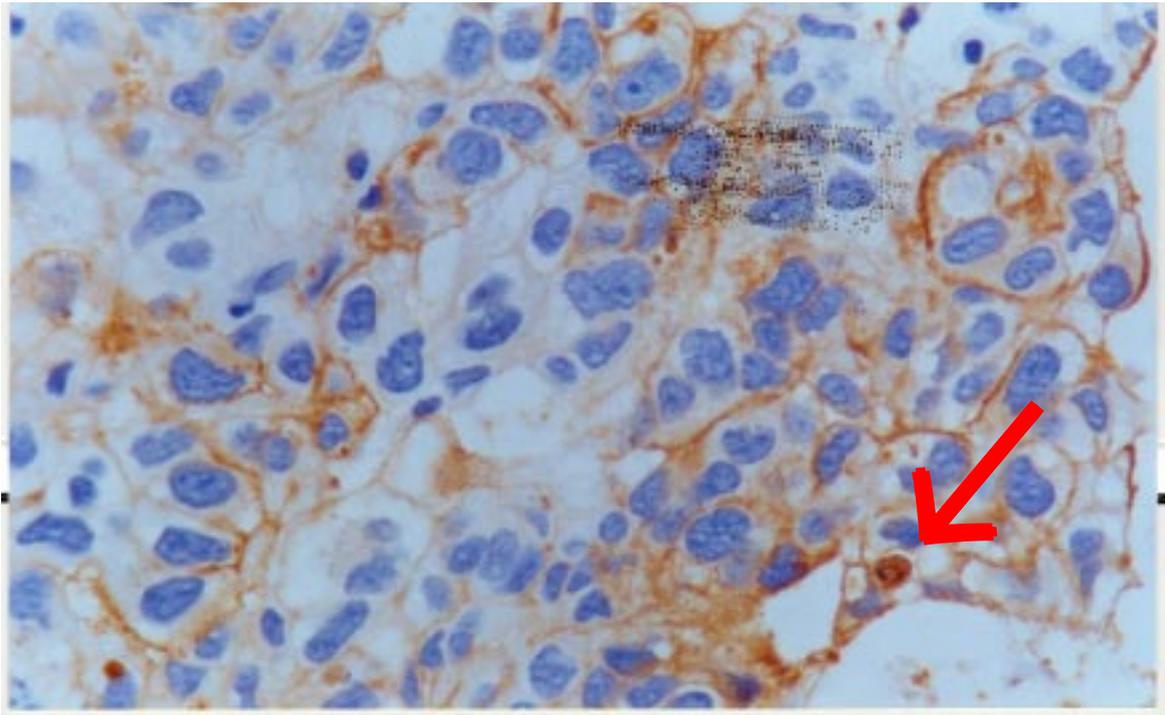


Foto 2. Alfa fetoproteína policlonal que marca citoplasma y glóbulos intracitoplasmáticos (cuerpos hialinos) (flecha).

la cara posterior de la vejiga. No se observan signos de hidronefrosis. El resto de órganos abdominales, retroperitoneales y pélvicos son de caracteres normales.

Resonancia magnética: Proceso neofornativo intraraquideo y extradural, que mide 3.4 cm de diámetro y se localiza en el lado derecho del espacio epidural comprendido entre D7 y D11. Signos de compromiso secundario múltiple del hígado y ambos pulmones. Proceso neofornativo pélvico de localización retrovesical.

Examen físico:

Abdomen que a la palpación evidencia tumoración hipogastrica suprapubica dolorosa de 7 x 4 cm.

Se evidencia a través del canal vaginal tejido rojo vinoso nodular aparentemente tumoral. Se explora con espejulo virginal identificándose tumor que parece depender del utero y que infiltra el tercio superior de vagina procediendo a tomar biopsia.

Informe anatomopatológico 048949, Tumor del seno endodermal.

Inmunojistoquímica: Alfa fetoproteina (positiva), queratina (positiva) y PLAP (positivo). 20.06.02. Inicia terapia con Platino, Bleomicina y Etoposido.

CASO II.

Paciente de un año y dos meses de edad, natural y procedente de Lima, quien ingresa al INEN el 06.09.2002, con un tiempo de enfermedad de 15 días, referida del Instituto Nacional de Salud del Niño con el diagnóstico de sarcoma botroide. Desde su ingreso cursa con sangrado genital.

Exámenes auxiliares: Hb (92), Hto (29.2), AFP 14970.0 ng/ml. Los demás exámenes se encuentran dentro de los valores normales. Ecografía: Hígado, bazo, páncreas aparentemente normales. Se evidencia proceso expansivo heterogéneo, multilobulado en canal vaginal de 40 x 42 x 36 mm. Radiografía de torax normal. Estudio de medula ósea normal (10.09.2002).

Examen físico:

Abdomen blando, depresible, no signos peritoneales, RHA (+), no se palpan masas ni tumoraciones.

Genitales externos congestivos, lesión tumoral rojo vinosa sangrante en tercio inferior y medio de la vagina,

difícil de resecar por la ubicación y dificultad técnica.

Se toma biopsia en sacabocado.

Informe de lámina AP.53252, Neoplasia maligna que sugiere tumor del seno endodermal.

Inmunojistoquímica: Alfa fetoproteina (positiva), desmina (negativa) y HCG (negativa).

18.09.2002. Pediatría: Inicia terapia con Platino, Bleomicina, Etoposido.

DISCUSION

La localización pélvica extragonadal del tumor del seno endodermal es rara si se excluyen las localizaciones presacra y sacrococcigea (4), de estos tumores en 30 a 40% de los casos la localización no es definida claramente, 10 a 15% se originan en cervix y 50% en vagina (3). El tumor del senoendodermal de localización vaginal y cervical se presenta como una masa sesil o polipoide, friable, blanco grisacea que protruye a través de la vagina y que incluye una historia de flujo vaginal sanguinolento (1,3,4). Cuando se localiza en la vagina generalmente se origina en la pared vaginal posterior (7,11) y el diagnóstico diferencial incluye al sarcoma botroides y el carcinoma de células claras (3,4,6,11).

La neoplasia se caracteriza histológicamente por los cuerpos de Schiller Duval, estructuras glomeruloides constituidas por canales anastomóticos y tubulos tapizados por células cuboidales de citoplasma claro y núcleo hiperocrómico (3,12). La presencia de glóbulos hialinos PAS positivos, de localización intracelular y extracelular es esencial para el diagnóstico. A la microscopia electrónica se identifican como material electrodens y a la inmunojistoquímica marcan intensamente para alfa fetoproteina (6,9).

La neoplasia se presenta casi exclusivamente en niñas menores de tres años (1,4,10,11,12). En nuestra revisión encontramos un reporte de una niña de 10 años con diagnóstico de tumor del seno endodermal localizado en la pared posterior de la vagina (6).

La inmunojistoquímica con alfa fetoproteina es positiva en casi todos los casos y es útil para el diagnóstico diferencial. También es positiva para alfa 1 antitripsina, CD15, albumina y citoqueratina (3,11,12).

La media de supervivencia es de 11 meses y 10 a 15% mueren dentro de los 2 años. De 35 casos con seguimiento clínico solo tres han reportado

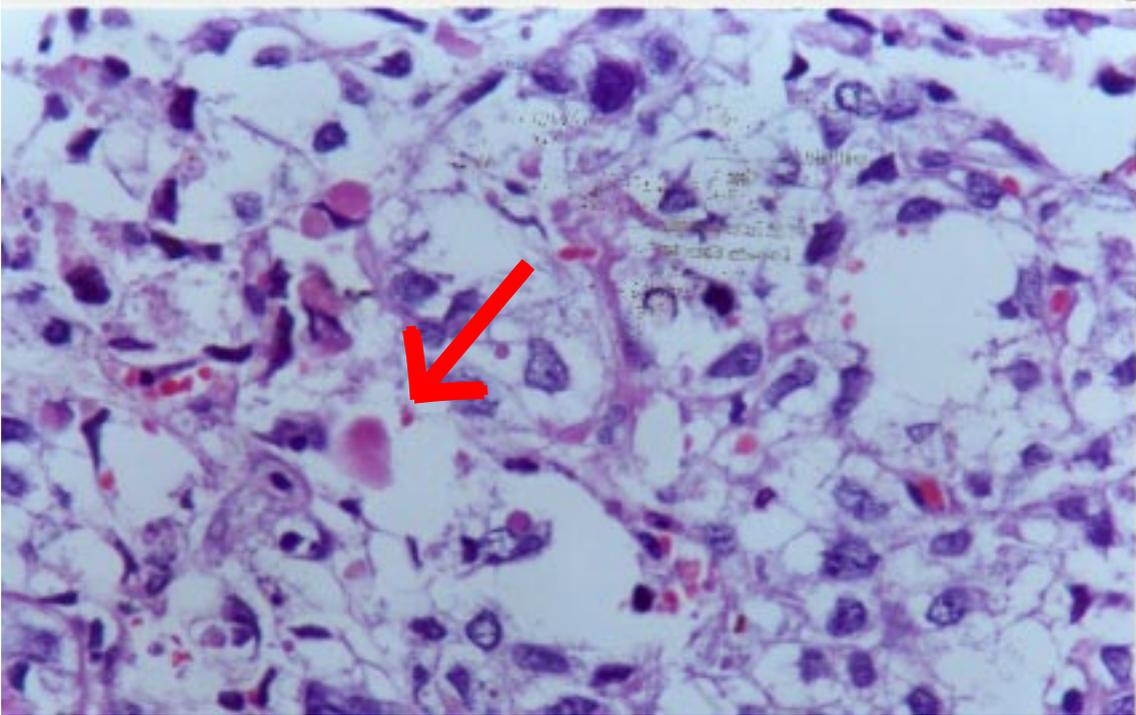


Foto 3. Tumor del seno endodermal que evidencia la presencia de cuerpos hialinos.
H&E x 400 .

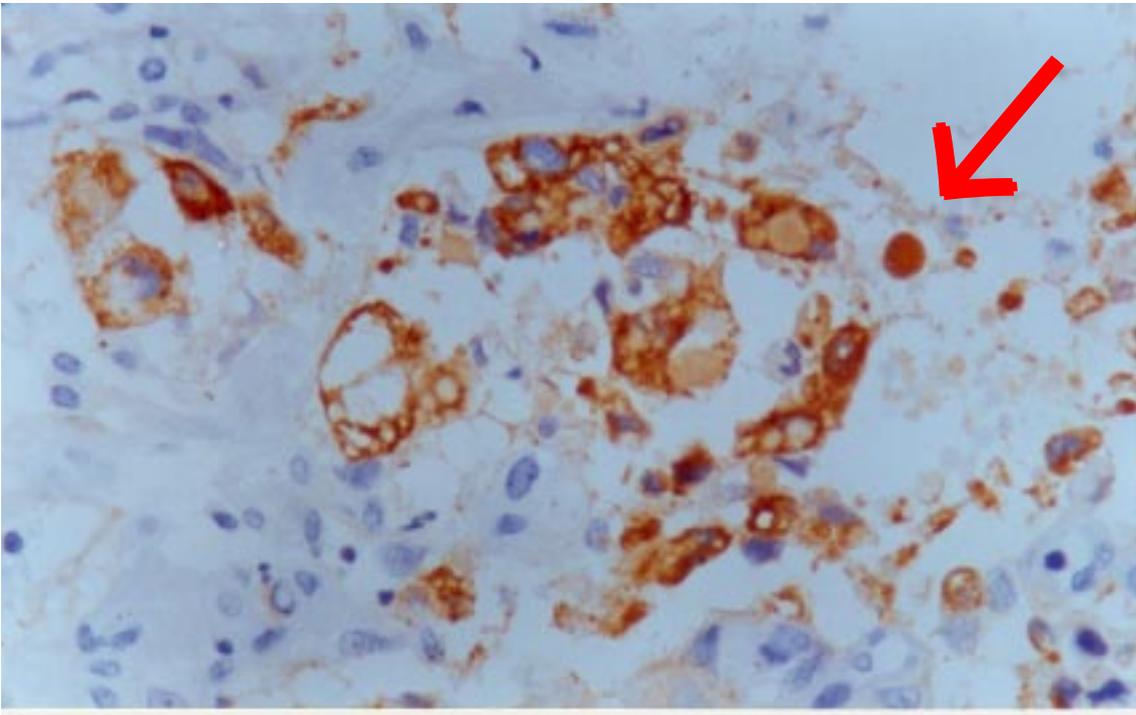


Foto 4. Inmunohistoquímica que marca positivo para alfa fetoproteína a los glóbulos hialinos.
H&E x 400.

supervivencia a 5 años (3). El tumor no responde a la radioterapia, pero el tratamiento combinado de quimioterapia y cirugía ha mejorado considerablemente el pronóstico. El tratamiento con VAC (Vincristina, Dactinomicina y Ciclofosfamida) se describe como el tratamiento de elección, produciendo reducción del volumen local del tumor (5).

Correspondencia:

Dr. Juvenal Sanchez Lihon.

Jefe del Departamento de Patología.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Av. Angamos 2520. Surquillo – Lima.

Telefonos: 4499137 – 2171300.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kurman R, Norris H, Wilkinson E. Tumors of the Vagina; Atlas of tumor Pathology Tumors of the Cervix Vagina and Vulva. Third Series Fascicle Four. Armed Forces Institute of Pathology, Bethesda Maryland 1992: 141 – 178.
2. Chong S, Wee A, Yeoh S, Nilsson B, Chan S. Retroperitoneal Endodermal Sinus Tumor Report of a Case With an Abnormal Cervicovaginal Smear. *Acta Cytol* 1994; 38: 562 – 567.
3. Copeland L, Sneigge N, Ordoñez N, Hancock K, Gershenson D. Endodermal Sinus tumor of the vagina and cervix. *Cancer* 1985; 55: 2558 – 2565.
4. Clement P, Young R, Scully R. Extraovarian Pelvic Yolk Sac Tumors. *Cancer* 1988; 62: 620 – 626.
5. Andersen W, Sabio H, Durso N, Mills S, Levien M. Endodermal Sinus Tumor of the Vagina. *Cancer* 1985; 56: 1025 – 1027.
6. Ishi K, Suzuki F, Saito A, Koyatsu J, Kubota T. Cytodiagnosis of Vaginal Endodermal Sinus Tumor A Case Report. *Acta Cytol* 1998; 42: 399 – 402.
7. Imai A, Furui T, Yocoyama Y, Sawairi M, Shimokawa K. Case Report Endodermal Sinus Tumor of the Vagina in an Infant: Magnetic Resonance Imaging Evaluation. *Gynecologic Oncology* 1993; 48: 402 – 405.
8. Nogales F, Bergeron C, Carvia R, Alvaro T, Fulwood H. Ovarian Endometrioid Tumors with Yolk Sac Tumor Component an Unusual Form of Ovarian Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (9): 1056 – 1066.
9. Nogales F, Silverberg S, Bloustein P, Martínez-Hernandez A, Pierce B. Yolk Sac Carcinoma (Endodermal Sinus Tumor) Ultrastructure and Histogenesis of Gonadal and Extragonadal Tumors in Comparison with Normal Human Yolk Sac. *Cancer* 1977; 39: 1462 – 1474.
10. Parham D, Bugg M, Pratt C. Carcinomas, Adenomas, Precursor Lesions and Second malignancies; Pediatric neoplasia Morphology and Biology. Lippincott – Raven Publishers 1996: 363 – 404.
11. Rosai J. Female Reproductive System; Ackerman's Surgical Pathology. Eight Edition, Mosby 1996: 1319 – 1352.
12. Spatz A, Bouron D, Pautier P, Castaigne D, Duvillard P. Case Report Primary Yolk Sac tumor of the Endometrium: A Case Report and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology* 1998; 70: 285 – 288.