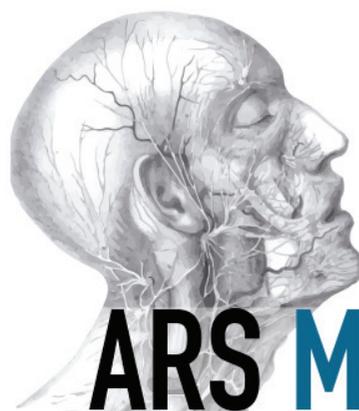




www.arsmedica.cl

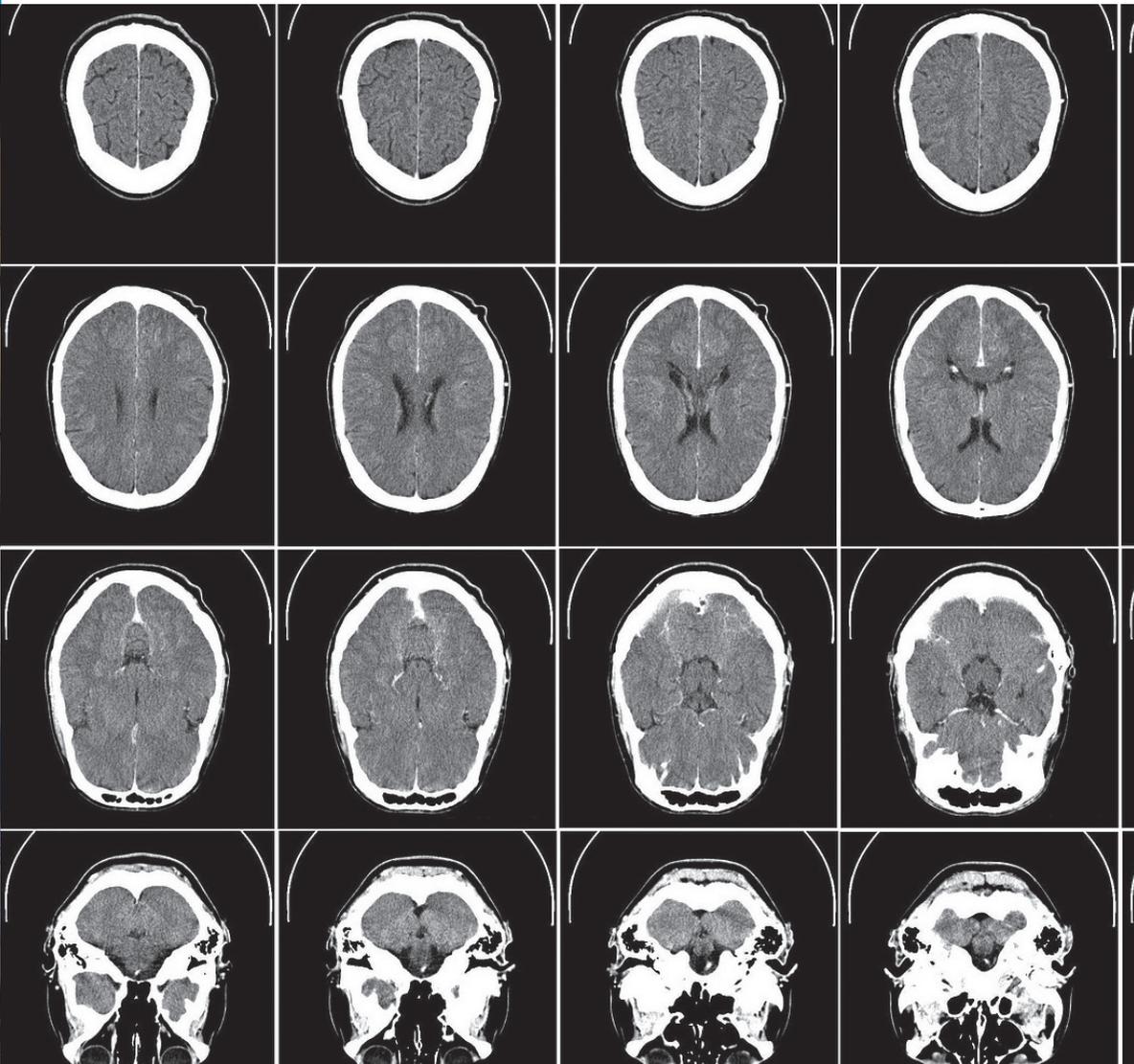


ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

ISSN 0718-1051

VOLUMEN 42 | NÚMERO 1 | AÑO 2017





- CURSOS
- DIPLOMADOS
- MAGÍSTER
- DOCTORADOS

EDUCACIÓN continua

haz la diferencia



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

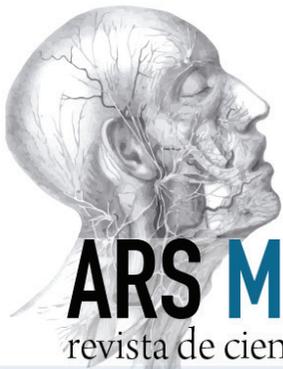
Conoce nuestros Programas en:

- | | |
|------------------------------|--------------------|
| Acompañamiento al Enfermo | Medicina y Deporte |
| Anatomía | Nutrición |
| Anestesiología | Odontología |
| Bioética | Psiquiatría |
| Cirugía | Neurología |
| Obstetricia | Radiología |
| Docencia en Salud | Toxicología |
| Medicina Basada en Evidencia | Farmacología |
| Medicina Familiar | Kinesiología |
| Gestión en Salud | Audiología |
| Salud Pública | Enfermería |
| Medicina Interna | |

Modalidades: **presencial** • **semipresencial** • **e-learning**

 medicina.uc.cl/extension-medicina

 medicina.econtinua@uc.cl



ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

VOLUMEN 42, NÚMERO 1, AÑO 2017



EDITOR JEFE

Dr. Roberto Jalil Milad
Departamento de Nefrología
rjalil@med.puc.cl

COEDITORA

Dra. Paola Casanello Toledo
División de Pediatría, Departamento de Neonatología
División de Obstetricia y Ginecología
pcasane@uc.cl

EDITORES

Dr. Jorge Dagnino Sepúlveda
División de Anestesiología
jdagnino@med.puc.cl

Dr. Jorge Carvajal Cabrera
División de Obstetricia y Ginecología
jcarva@med.puc.cl

Ciencias Médicas
Dr. José Chianale Bertolini
Departamento de Gastroenterología
chianale@med.puc.cl

Dr. Attilio Rigotti Rivera
Departamento de Nutrición, Diabetes
y Metabolismo
arigotti@med.puc.cl

Ciencias Biomédicas
Dra. Claudia Sáez Steeger
Departamento de Hematología-Oncología
cgsaez@med.puc.cl

Humanidades
Dr. Jorge Barros Beck
Departamento de Psiquiatría
jbarros@med.puc.cl

Medicina Basada en Evidencia
Dra. Blanca Peñaloza Hidalgo
Departamento de Medicina Familiar
bpenalo@med.puc.cl

Salud Pública
Dr. Jaime Cerda Lorca
Departamento de Salud Pública
jcERda@med.puc.cl

Bioética
Dra. Paulina Taboada Rodríguez
Centro de Bioética UC
ptaboada@med.puc.cl

Educación Médica
Dr. Arnoldo Riquelme Pérez
Departamento de Gastroenterología
Centro de Educación Médica
a.riquelme.perez@gmail.com

Dr. Jaime Cerda Lorca
Departamento de Salud Pública
jcERda@med.puc.cl

Dr. Hernan González
Departamento de Cirugía Oncológica
hgonzale@med.puc.cl

Dra. Elvira Balcells
Departamento de Infectología y Medicina Interna
balcells@med.puc.cl

REFERENCIAS Y HEMEROTECA

Romina Torres
rtorree@uc.cl

LENGUAJE Y REDACCIÓN

Claudia Chuaqui
cchuaqui@med.puc.cl

ASISTENTE EDITORIAL

Vania Huerta
vahuerta@uc.cl

ÍNDICE

Editorial: Avances y desafíos en enfermedades infecciosas <i>Pérez</i>	4
Artículo de investigación: Endoscopia preoperatoria en cirugía bariátrica: es realmente necesaria <i>Bello et al.</i>	6
Artículo de investigación: Opiniones de los inspectores médicos acerca de la distorsión clínica en la valoración de la incapacidad laboral en España <i>Domínguez et al.</i>	13
Caso clínico: Paresia recurrente de sexto nervio craneano asociado a hipoplasia de sexto nervio <i>Salgado et al.</i>	20
Caso clínico: Consumo crónico de olmesartán como causa de enteropatía "sprue-like" <i>López et al.</i>	24
Revisión: Incorporación de la simulación en el entrenamiento del manejo de recursos en crisis, experiencia del programa de anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile <i>Fuentes et al.</i>	27
Revisión: Impacto del cigarrillo en el tracto gastrointestinal: efecto diferencial en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa <i>Berkowitz & Álvarez</i>	34
Revisión: Antipsicóticos de primera y segunda generación en esquizofrenia: eficacia, efectividad y efecto de la dosis utilizada <i>Vogel et al.</i>	41
Revisión: Parto natural ¿Qué nos dice la evidencia? <i>Carvajal et al.</i>	49
Revisión: Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la anemia por déficit de hierro en la mujer embarazada <i>Ernst et al.</i>	61
Revisión: Estatinas en enfermedad renal crónica <i>Jalil et al.</i>	68

Avances y desafíos en enfermedades infecciosas

Las enfermedades infecciosas han acompañado al hombre desde la aparición de los primeros seres humanos y con frecuencia han modelado el curso de la historia. Hasta hace pocos años, las infecciones constituían la primera causa de muerte en niños y adultos y a pesar de los notables avances en su prevención, diagnóstico y tratamiento, siguen siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Solo la neumonía y la diarrea infecciosa causan cerca de 4.5 millones de muertes cada año y se estima que las infecciones son responsables de alrededor del 20% de todos los fallecimientos.

El descubrimiento de los microorganismos causales de infecciones, la mejoría de las condiciones de saneamiento ambiental, el desarrollo de las vacunas y de los antimicrobianos han producido uno de los cambios más notables en la historia de la Medicina. Se han reducido drásticamente las muertes y secuelas de enfermedades infecciosas tales como la Poliomielitis, el Sarampión, la Difteria, la tos convulsiva, la Tuberculosis, la Sífilis, las neumonías y diarreas infecciosas por mencionar algunas de las más frecuentes, aumentando de manera muy significativa la expectativa de vida al nacer en todo el mundo. Estos progresos han permitido incluso la eliminación de ciertas enfermedades infecciosas como la Viruela y se espera que ocurra lo mismo con otras infecciones inmunoprevenibles. Junto con ello, en años recientes se ha ido comprendiendo la importancia que tiene la flora bacteriana normal o microbiota en la preservación de la salud humana.

En las últimas décadas hemos sido testigos de la emergencia o reemergencia de varias infecciones, la mayoría de ellas virales, que tienen la capacidad de diseminarse con gran facilidad y que potencialmente pueden afectar a personas susceptibles en cualquier lugar del planeta. Ello se ha visto favorecido por el crecimiento de la población, la tendencia a la urbanización, el cambio climático y el aumento de los viajes aéreos. Muchas de estas infecciones son zoonóticas en su origen y se transmiten al hombre directamente desde los animales afectados o a través de mosquitos intermedios. Dentro de las más importantes, destacan la aparición de la Infección por VIH/SIDA, que se reportó por primera vez en el

año 1981 y que ha afectado a cerca de 60 millones de personas y llevado a la muerte de más de 25 millones de infectados. El desarrollo de potentes medicamentos contra este retrovirus ha permitido transformar esta infección de elevada letalidad en una enfermedad crónica controlable. En el año 1999 aparece la Infección por virus West Nile en pleno corazón de Nueva York, infección que es transmitida por el mosquito *Culex* desde aves al hombre y que compromete directamente al sistema nervioso central de los afectados. La forma cardiopulmonar de infección por Virus Hanta, transmitida al ser humano por roedores silvestres infectados, se detectó por primera vez en Nuevo México a comienzos de los años 90 y ello fue seguido rápidamente por reportes de casos en Argentina y Chile. En el año 2002 aparecen los primeros casos de un nuevo síndrome respiratorio agudo grave ("SARS"), producido por un Coronavirus y que rápidamente se extendió a más de 40 países causando cientos de muertes. En el año 2012 se informó de un Síndrome respiratorio originado en el medio oriente ("MERS"), que se determinó era también causado por un Coronavirus y que sigue afectando a varios países de esa región. En el año 2009 emergió un nuevo virus de Influenza Pandémico H1N1, que afectó sin distinción a países de todos los continentes y que produjo miles de muertes. En 2014 resurgió el virus hemorrágico Ébola en África, produciendo pánico entre toda la comunidad médica, por la elevada mortalidad asociada. En los últimos años ha ocurrido un importante aumento de las infecciones virales transmitidas por mosquito *Aedes*, algunas de las cuales han sido endémicas como el Dengue y la Fiebre amarilla, pero otras son emergentes en nuestra región como el Chikungunya y más recientemente el virus Zika, capaz de producir severas malformaciones congénitas en hijos de madres infectadas durante el embarazo. No todas las infecciones emergentes son responsabilidad del ambiente. El uso masivo y muchas veces sin control de los antimicrobianos ha llevado a la selección de patógenos multirresistentes, contra los cuales tenemos pocas o ninguna arma terapéutica. También hemos sido víctimas de la diseminación intencional de microorganismos patógenos, tal como ocurrió con los sobres cargados de esporas de Ántrax, luego de los ataques terroristas del año 2001.



Afortunadamente, los aspectos de la modernización que favorecen la emergencia y diseminación de estas infecciones han sido también el motor del desarrollo de nuevas tecnologías para la identificación, diagnóstico, tratamiento e inmunoprevención de ellas. Las técnicas de secuenciación genómica han permitido la pronta identificación de agentes causales de nuevas infecciones. Ello ha llevado al desarrollo de test diagnósticos rápidos, que incluyen múltiples patógenos en un solo ensayo. Asimismo, los avances en biología estructural han permitido conocer con precisión cómo funciona el sitio activo de proteínas específicas, lo que ha favorecido el desarrollo de potentes antivirales que en la actualidad permiten

por ejemplo curar la Hepatitis C o inhibir completamente la replicación del VIH. Asimismo, el uso de estas tecnologías ha conducido al desarrollo de vacunas contra virus emergentes como el Ébola, Zika y recientemente, el plasmodio de la malaria.

Somos privilegiados de vivir en tiempos en que podemos identificar, tratar y prevenir muchas enfermedades infecciosas, pero tenemos también la obligación de ser cuidadosos con el medio ambiente y con nuestra propia microbiota, de tal manera de retrasar o atenuar dentro de lo posible, la emergencia de nuevos agentes infecciosos.

Dr. Carlos Pérez

Profesor Titular

Departamento de Enfermedades Infecciosas del adulto

División de Medicina

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Endoscopia preoperatoria en cirugía bariátrica: es realmente necesaria

Igor Bello Madrid ^{1*}, José Espinola ², Dayana Guevara ³

Resumen: Patologías esofagogástricas son reconocidas antes y después de procedimientos bariátricos, pero frecuentemente y severamente debatidos. Se realizó un estudio con la finalidad de comparar los hallazgos endoscópicos del aparato digestivo superior con los resultados de anatomía patológica en pacientes sometidos a bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux y gastrectomía en manga por obesidad mórbida. Un total de 142 pacientes fueron incluidos en el estudio, todos bajo un régimen de seguimiento. Se hicieron análisis retrospectivos con hallazgos endoscópicos preoperatorios. Los reportes endoscópicos estuvieron disponibles para el total de los pacientes incluidos, asimismo los reportes de biopsias endoscópicas. El promedio de edad fue 34.7 años, 88 (61.9%) pacientes eran mujeres y 54 (38%) hombres. El hallazgo endoscópico patológico predominante fue gastritis erosiva 56.3% (80/142), seguida por gastritis nodular 17.6% (25/142), hernia hiatal tipo I 3.5% (5/142), esofagitis 3.5% (5/142), duodenitis inespecífica 2.8% (4/142), pólipos gástricos 2.8% (4/142), y 18 estudios normales 12.6%. En cuanto a resultados de biopsias reportamos 243 hallazgos y el total no se corresponde con el número de casos en vista que algunos pacientes tenían más de una patología. El hallazgo más frecuente fue gastritis crónica 96.4% (137/142), infección por *Helicobacter pylori* 40.8% (58/142), hiperplasia foveolar difusa 14.7% (21/142), hiperplasia foveolar focal 15.4% (22/142), pólipos hiperplásicos 2.8% (4/142) y acantosis irregular 0.7% (1/142). Concluyendo de los 142 pacientes estudiados, solo 18 (12.6%) estudios resultaron normales, sin embargo, no se corresponden con biopsias indemnes, pero los hallazgos patológicos no tienen relevancia clínica, por lo que ni la endoscopia preoperatoria en el paciente obeso ni el estudio anatomopatológico del estómago y duodeno parecen estar justificados en nuestra población.

Palabras Clave: bypass gástrico en-Y-Roux; gastrectomía vertical laparoscópica; endoscopia; biopsia.

Abstract : Esophagogastric diseases are recognized before and after bariatric procedures, but frequently and severely debated. A study with aim to compare the endoscopic findings of the upper digestive tract with the results of pathology in patients undergoing Roux en Y laparoscopic gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity was performed. A total of 142 patients were included in the study, all under a monitoring regime. Retrospective analysis with preoperative endoscopic findings were made. Endoscopic reports were available for all patients included also reports of endoscopic biopsies. The average age was 34.7 years, 88 (61.9%) patients were female and 54 (38%) men. The predominant pathological endoscopic finding was erosive gastritis 56.3% (80/142), followed by nodular gastritis 17.6% (25/142), type I hiatal hernia 3.5% (5/142), esophagitis 3.5% (5/142), unspecific duodenitis 2.8% (4/142), gastric polyps 2.8% (4/142), and 18 normal studies 12.6%. As biopsy results we report total findings 243 does not correspond to the number of cases in view some patients had more than one pathology. The most common finding was chronic gastritis 96.4% (137/142), *Helicobacter pylori* infection 40.8% (58/142), foveal diffuse hyperplasia 14.7% (21/142), foveal focal hyperplasia 15.4% (22/142), hyperplastic polyps 2.8% (4/142) and irregular acanthosis 0.7% (1/142). In conclusion of the 142 patients studied, only 18 (12.6%) studies were normal, however the pathological findings have no clinical relevance, so neither preoperative endoscopy in the obese patient and the histological study of the stomach and duodenum appear to be justified in our population.

Keywords: Roux-en-Y gastric bypass; laparoscopic sleeve gastrectomy; endoscopy; biopsy.

Fecha de envío: 8 de marzo de 2016 - Fecha de aceptación: 5 de abril de 2017

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de grasa corporal (Moreno, 2012) que ha ido

umentando su incidencia en las últimas décadas globalmente, con un incremento exponencial en Latinoamérica, debido a los malos hábitos alimenticios y un estilo de vida sedentaria

(1) Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Departamento Clínico Integral del Norte, Universidad de Carabobo. Venezuela

(2) Centro Clínico Naguanagua. Carabobo Venezuela

(3) Cruz Roja Venezolana de Valencia, Carabobo Venezuela

*Autor de correspondencia: igorbellom@gmail.com:



(McAllister *et al.*, 2009). Favoreciendo al aumento de los índices de obesidad y sus complicaciones, la OMS considera actualmente a la obesidad como una epidemia global y la clasifica como la segunda causa de muerte prevenible después del tabaquismo (Saab & Salvatore, 2015).

El manejo convencional de esta enfermedad, en pacientes con obesidad mórbida o IMC > 40, la dieta, el ejercicio y fármacos ofrecen pobres resultados, demostrando el incremento del peso perdido a mediano plazo, por lo que la cirugía bariátrica es la opción más efectiva para la pérdida de peso, a largo plazo y con un control de las comorbilidades presentes en los pacientes obesos (Neff *et al.*, 2013). Previo al procedimiento quirúrgico el paciente debe iniciar un protocolo de estudio integral (Mechanick *et al.*, 2013), en el cual debe incluirse, la endoscopia digestiva superior (EDS) en pacientes que tengan indicaciones clínicas precisas.

La endoscopia se emplea generalmente para detectar y tratar patologías del esófago, estómago o duodeno, asociadas o no a la obesidad, antes de realizar la cirugía; ya que pudieran modificar el tipo de procedimiento a realizar y la conducta a tomar en el tiempo operatorio. La inclusión de este estudio en el protocolo preoperatorio tiene como finalidad diagnosticar y descartar lesiones que puedan comprometer al paciente, debido al acceso restringido de la vía digestiva superior, posterior al procedimiento quirúrgico, en el cual, es casi imposible la evaluación endoscópica del estómago remanente y del duodeno proximal, por lo tanto, pareciera ser un estudio pertinente e importante a realizar a todos los pacientes en preoperatorio de cirugía bariátrica.

Debido a la escasa información disponible respecto al impacto de los desafíos a enfrentar en la preparación para cirugía bariátrica, se realizó un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los hallazgos endoscópicos antes de la cirugía, así como también su correlación clínico - patológica.

Métodos

Estudio de nivel analítico, retrospectivo, de corte transversal.

Población y Muestra: Se incluyeron 143 pacientes, luego de la exclusión 8 pacientes, los cuales fueron incluidos en el protocolo con los siguientes criterios: ser mayor de 18 años y menor de 65 años, de ambos sexos, con índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 Kg/m² con comorbilidades o IMC ≥ 40 Kg/m² sin comorbilidades. Los criterios de exclusión fueron: cirrosis hepática o rehusarse a participar en el estudio. Los pacientes fueron incorporados en la consulta de cirugía bariátrica y metabólica en el Centro Clínico Naguanagua, y se obtuvo consentimiento informado. Se efectuó historia clínica

y, examen físico a todos como parte del protocolo, así como un conciso cuestionario de comorbilidades. A todos los pacientes se les realizó endoscopia digestiva superior previa a la cirugía, también exámenes de laboratorio que incluían perfil lipídico, metabólico y enzimas de función celular hepática. Las cirugías realizadas fueron: Bypass Gástrico Laparoscópico con reconstrucción en Y de Roux (BPGLYR), Gastrectomía Vertical laparoscópica (GVL) y cirugía de revisión. Se determinó la utilidad de la EDS, validando el número de pacientes en los cuales el hallazgo endoscópico modificó el procedimiento quirúrgico definitivo o determinó la necesidad de tratamientos o estudios adicionales.

Técnica: La técnica del bypass ha sido reportada con detalle en trabajos previos y la empleada por nosotros resumidamente consiste en un reservorio de 30 cc con la curvatura menor, asa biliopancreática de 100 cm, asa alimentaria antecólica de 100 cm, gastroyeyunostomía termino-lateral con endolineal cortante y yeyunoyeyunostomía latero-lateral con endolineal cortante, más cierre de los defectos mesentéricos.

La gastrectomía vertical laparoscópica empleada por nosotros, consiste en devascularización de la curvatura mayor gástrica y resección longitudinal con endolineal cortante, iniciando a 2 cm del píloro, calibrado con bujía de 40 FR.

Para la realización del estudio endoscópico los pacientes requirieron ayuno de 6 horas, se realizó el estudio en decúbito supino bajo sedación con apoyo de anestesiólogo. Se examinó el esófago, el estómago y el duodeno en forma estándar, se analizaron variables como inflamación de la mucosa, cambios tróficos, presencia de ulcera y toma de muestra para biopsia a todos los individuos.

Todos los procedimientos endoscópicos fueron efectuados en la Institución por un médico gastroenterólogo consciente de los propósitos del protocolo y apuntando a las mismas variables que formaban parte del estudio.

El análisis estadístico se realizó mediante el uso del programa PAST versión 2.17c. Se realizó la comparación entre los grupos del pre y postoperatorio por análisis de Mann-Whitney, con un nivel de confianza del 95% ($p < 0.05$).

Resultados

Población

Ciento cuarenta y dos pacientes fueron incluidos en el estudio, 88 (61.9%) pacientes eran mujeres y 54 (38%) hombres, con edades comprendidas entre 20 y 65 años, media de $34,7 \pm 11,4$ años. Las cirugías efectuadas fueron 128 (90.1%) BPGLYR y 14 (9.8%) GVL.

Observaciones endoscópicas

Preoperatorias

El hallazgo endoscópico patológico predominante fue gastritis erosiva 56.3% (80/142), seguida por gastritis nodular 17.6% (25/142), hernia hiatal 3.5% (5/142), esofagitis 3.5% (5/142), duodenitis inespecífica 2.8% (4/142), pólipos gástricos 2.8% (4/142), y 18 estudios normales 12.6%.

Posoperatorias

Se lograron estudiar 52 pacientes del total (36.6%). Al igual que en el preoperatorio el hallazgo endoscópico patológico predominante fue gastritis erosiva pero solo en 3 pacientes 5.7%, seguida de duodenitis 1.9% (1/52) (Tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos endoscópicos

Hallazgo	Preoperatorio	12 a 24 meses	Valor de P
Gastritis erosiva	n = (80/142) 56.3%	n = (3/52) 5.7%	0,004
Esofagitis	n = (5/142) 3.5%	n = (0/52) 0%	0,000
Hernia Hiatal	n = (5/142) 3.5%	n = (0/52) 0%	0,000
Pólipos Gástricos	n = (4/142) 2.8%	n = (0/52) 0%	0,000
Gastritis nodular	n = (25/142) 17.6%	n = (0/52) 0%	0,000
Duodenitis	n = (4/142) 2.8%	n = (1/52) 1.9%	0,002

Observaciones histológicas

Preoperatorias

En cuanto a resultados de biopsias se reportan 243 hallazgos y el total no se corresponde con el número de casos en vista que algunos pacientes tenían más de una patología. El hallazgo más frecuente fue gastritis crónica 96.4% (137/142), infección por *Helicobacter pylori* 40.8% (58/142), hiperplasia foveolar difusa 14.7% (21/142), hiperplasia foveolar focal 15.4% (22/142), pólipos hiperplásicos 2.8% (4/142) y acantosis irregular 0.7% (1/142).

Posoperatorias

El hallazgo histopatológico predominante fue hiperplasia foveolar focal en 2 pacientes 3.8%, seguida de gastritis crónica 1.9% (1/52) (Tabla 2).

Según los hallazgos histológicos no hubo necesidad de modificar la cirugía propuesta de ningún paciente.

Tabla 2. Hallazgos histológicos

Hallazgo	Preoperatorio	12 a 24 meses	Valor de P
Gastritis crónica	n = (137/142) 96.4%	n = (1/52) 1.9%	0,008
Infección por <i>H. pylori</i>	n = (58/142) 40.8%	n = (0/52) 0%	0,001
Hiperplasia foveolar difusa	n = (21/142) 14.7%	n = (0/52) 0%	0,001
Hiperplasia foveolar focal	n = (22/142) 15.4%	n = (2/52) 3.8%	0,000
Pólipos Hiperplásicos	n = (4/142) 2.8%	n = (0/52) 0%	0,005
Acantosis irregular	n = (1/142) 0.7%	n = (0/52) 0%	0,000

Discusión

Pocos estudios han comparado hallazgos endoscópicos preoperatorios versus posoperatorios en pacientes operados de BPGLYR y GVL, y el impacto de las cirugías es aún debatido. Algunos han destacado la importancia de la gastritis crónica asociada a infección por *H. pylori* (Renshaw *et al.*, 2001), el cual es reportado hasta en 21% de los pacientes en preoperatorio. En este estudio sin embargo se halló una prevalencia mayor (40.8%). Los pacientes con hallazgos de infección por *Helicobacter pylori*, recibieron tratamiento médico previo a la cirugía con terapia triple (omeprazol, amoxicilina, claritromicina) (Malfertheiner *et al.*, 2007; Neff *et al.*, 2013; Mechanick *et al.*, 2013) durante 10 días, difiriendo el tiempo quirúrgico por este período, y solo fueron admitidos a cirugía luego de que el test del aliento resultó negativo, sin embargo consideramos que no se justifica realizar una EDS para detectar la infección de *Helicobacter pylori*, ya que existen pruebas no invasivas como la serología con sensibilidad de 96% (Treepongkaruna *et al.*, 2006). No demostramos infecciones en los pacientes posoperados.

En ningún paciente se demostró histológicamente atrofia gástrica, condición patológica que, de ser severa, pudiera contraindicar absolutamente el bypass gástrico. Por tanto, en nuestra población, el estudio histológico del estómago antes de la cirugía bariátrica no parece estar justificado.

Dos estudios Brasileños, uno enfocado solo en endoscopias preoperatorias (Chaves *et al.*, 2001) y el otro solo en posoperatorias (Barroso *et al.*, 2002), indicaron que antes de la intervención (n = 110), 29.1% de los pacientes tenían infección por *H. pylori*, 0.9%

de ellos tenían úlcera gástrica y 47.3% presentaban gastritis. Estos números son comparables al presente protocolo.

En otro estudio reciente (Marano, 2005), enfocado solo en endoscopia en pacientes sintomáticos operados de BPGLYR, ninguno de los 23 pacientes tenía infección por *H. pylori*. El mismo estudio sin embargo diagnosticó enfermedad ulcero péptica en 52% (12/23) de los pacientes. Esta inusual proporción de úlceras puede solo ser explicada por una pre selección de los sujetos que tenían manifestaciones clínicas sugerentes.

En un estudio de endoscopias en posoperatorio (n = 168) (Case et al., 2002), cada paciente fue tratado por 2 meses luego de la cirugía con inhibidores de la bomba de protones. El seguimiento fue de 2 a 19 meses. Solo 4.7% de los pacientes fueron diagnosticados con úlceras y 6.5% presentaban erosiones visibles.

En referencia a los hallazgos endoscópicos, la gastritis y la esofagitis fueron menos prevalentes en el postoperatorio, con cambios estadísticamente significativos. Con respecto a la esofagitis, este resultado puede ser considerado certero, debido a que el esófago está disponible para su evaluación endoscópica, sin embargo, no ocurre lo mismo con la gastritis. Muchas de las lesiones encontradas en el preoperatorio incluyen el antro, y esta región está excluida en los pacientes operados de BPGLYR; así mismo erosiones duodenales tampoco pudieron ser evaluadas en el postoperatorio debido a esta modificación anatómica.

Con respecto a los cambios metabólicos se pudo constatar que hubo cambios estadísticamente significativos en el control de la diabetes mellitus, evidenciables en la reducción de la glucemia basal, resultados comparables a múltiples estudios recientes (Pories et al., 1992; Pories et al., 1995; Buchwald et al., 2004; Saliba et al., 2009; Buchwald et al., 2009; Dixon et al., 2008; Pories et al., 2010; Rubino et al., 2010; Mingrone et al., 2012; Schauer et al., 2012) así como también en el descenso del colesterol total y LDL colesterol, estos hallazgos concuerdan con los hallazgos de Puzziferri et al. (2014) y colaboradores y otras series reportadas (Mingrone et al., 2002; Adams et al., 2005; O'Brien et al., 2006; Sjöström et al., 2007; Adams et al., 2010; Adams et al., 2012). Por otra parte, también se redujeron los valores de enzimas de función celular hepática (ALT y AST), con diferencias estadísticamente significativas, hallazgos comparables a Gomez et al. (2013) y otros estudios (Pontiroli et al., 2002; Stratopoulos et al., 2005; Dixon et al., 2006; Mathurin et al., 2006; Wolf et al., 2007; Johansson et al., 2009; Mathurin et al., 2009; Del Genio et al., 2009; Silvestre et al., 2004) (Tabla 3).

Tabla 3. Hallazgos bioquímicos pre y postoperatorio

Laboratorio	Preoperatorio	Postoperatorio	Significancia
HB			
14 – 16 g/dL	87	17	
12 – 13,9 g/dL	37	16	
10 -11,9 g/dL	18	19	
Glucemia mg/dL			0,005
X =	113.2 ± 29.2	101 ± 16.3	
Mediana	107	98	
Rango	81 – 232	77 – 121	
Colesterol Total mg/dL			0,001
X =	194.9 ± 46.2	167.6 ± 27.7	
Mediana	190	163	
Rango	155 – 263	142 – 214	
LDL Colesterol mg/dL			0,000
X =	157 ± 16.2	136 ± 12	
Mediana	138	140	
Rango	127 – 187	124 – 176	
HDL Colesterol mg/dL			0,001
X =	41 ± 2	46 ± 3	
Mediana	40	42	
Rango	32 – 51	30 – 58	
Triglicéridos mg/dL			0,007
X =	211 ± 5.6	168 ± 6.3	
Mediana	175	157	
Rango	151 – 496	148 – 364	
AST UI/L			0,000
X =	28 ± 6	24 ± 3	
Mediana	34	32	
Rango	14 – 58	12 – 43	
ALT UI/L			0,000
X =	21 ± 4.4	17 ± 4	
Mediana	31	27	
Rango	16 – 51	13 – 49	

En la tabla 3 se muestran algunas comorbilidades metabólicas y el control posoperatorio. De los 63 pacientes con hipercolesterolemia, hubo una normalización de los niveles de colesterol sérico en 61 (96.8%) y 5 pacientes (7.9%) mantuvieron niveles similares al preoperatorio. De los 57 pacientes con hipertrigliceridemia, estos niveles se normalizaron en 43 (75.4%), se mantuvieron igual en 2 pacientes a pesar de haber descendido el IMC de 44 a 38 y de 49 a 40 kg/m² en ambos, y se elevaron en 1 paciente (1.7%). También hubo reducción significativa de las enzimas de función celular hepática (AST y ALT).

A pesar de que las publicaciones referentes a trastornos digestivos en pacientes operados de cirugía bariátrica son escasas, hay razones para creer que pertenecen a una categoría diferente en relación a comorbilidades, una de las pocas que no están absoluta y completamente mejoradas por la pérdida de peso y la normalización de la composición corporal. El reordenamiento inevitable de la anatomía gastrointestinal impuesta por BPGLYR, así como por otras intervenciones bariátricas es inevitable, pero no del todo fisiológica.

La endoscopia parece muy relevante para la población bariátrica y deben ser recomendados en el largo plazo. Los resultados en los pacientes asintomáticos dan credibilidad a la hipótesis de que la intervención temprana sobre la base de estas observaciones podría prevenir la morbilidad significativa a posteriori.

Concluyendo de los 142 pacientes estudiados, solo 18 (12,6%) de los estudios endoscópicos resultaron normales en el preoperatorio, sin embargo, no se corresponden con biopsias indemnes, pero los hallazgos patológicos no tienen relevancia clínica, por lo que ni la endoscopia preoperatoria en el paciente obeso ni el estudio anatómico patológico del estómago y duodeno parecen estar justificados en nuestra población.

En suma, en este estudio no se documenta ningún caso en que la endoscopia o la histología hayan modificado en forma alguna (excepto por la erradicación de *H. pylori*) ni el tipo de intervención quirúrgica planteada, ni la evolución clínica, como tampoco el seguimiento.

Referencias

Adams TD, Avelar E, Cloward T, Crosby RD, Farney RJ, Gress R, Halverson RC, Hopkins PN, Kolotkin RL, Lamonte MJ, Litwin S, Nuttall RT, Pendleton R, Rosamond W, Simper SC, Smith SC, Strong M, Walker JM, Wiebke G, Yanowitz FG & Hunt SC. (2005). Design and rationale of the Utah obesity study. A study to assess morbidity following gastric bypass surgery. *Contemp Clin Trials* **26**, 534–551. doi: 10.1016/j.cct.2005.05.003

Adams TD, Pendleton RC, Strong MB, Kolotkin RL, Walker JM, Litwin SE, Berjaoui WK, LaMonte MJ, Cloward TV, Avelar E, Owan TE, Nuttall RT, Gress RE, Crosby RD, Hopkins PN, Brinton EA, Rosamond WD, Wiebke GA, Yanowitz FG, Farney RJ, Halverson RC, Simper SC, Smith SC & Hunt SC. (2010). Health Outcomes of Gastric Bypass Patients Compared to Nonsurgical, Nonintervened Severely Obese. *Obesity (Silver Spring)* **18**(1), 121–130. doi: 10.1038/oby.2009.178

Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, Strong MB, Vinik R, Wanner NA, Hopkins PN, Gress RE, Walker JM, Cloward TV, Nuttall RT, Hammouod A, Greenwood JL, Crosby RD, McKinlay R, Simper SC, Smith SC, Hunt SC. (2012). Health Benefits of Gastric Bypass Surgery after 6 Years. *JAMA* **308**(11), 1122–1131. doi: 10.1001/2012.jama.11164

Barroso FL, Oliveira-e-Silva LG, Valente DC, Zuccaro A, Leite MA, Matteotti NA. (2002). Ulcers and erosions after gastroplasty with silicone ring and bypass. *Boletim de Cirurgia da Obesidade* **3**, 30.

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Shoelles K. (2004). Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **292**, 1724–1737. doi: 10.1001/jama.292.14.1724

Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. (2009). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* **122**, 248–56. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041

Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian Smith E, Ballantyne CM (2002). Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* **4**, 407-414. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00236.x

Chaves LC, Alencar FA, Kahwage-Neto S, Homma M, Almeida, AC. (2001) O papel da endoscopia em um serviço de cirurgia bariátrica. *Boletim de Cirurgia da Obesidade* **2**, 22.

Del Genio F, Del Genio G, De Sio I, Marra M, Alfonsi L, Finelli C, Contaldo F, Pasanisi F. (2009). Noninvasive evaluation of abdominal fat and liver changes following progressive weight loss in severely obese patients treated with laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* **19**, 1664–1671. doi: 10.1007/s11695-009-9891-x

Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. (2006). Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* **16**, 1278–1286. doi: 10.1381/096089206778663805

Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. (2008). Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* **299**, 316–323. doi: 10.1001/jama.299.3.316.

- Gomez CA, Lopez G, Messiah SE, Arheart KL, Carrillo A, Muñoz N. (2013). Cardiometabolic health among gastric bypass surgery patients with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes* **4**, 64-69. doi: 10.4239/wjcd.v4.i3.64
- Johansson HE, Haenni A, Ohrvall M, Sundbom M, Zethelius B. (2009). Alterations in proinsulin and insulin dynamics, HDL Cholesterol and ALT after gastric bypass surgery. A 42-months follow-up study. *Obes Surg* **19**, 601-607. doi: 10.1007/s11695-009-9806-x
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokas T, Vakili N, Kuipers EJ. (2007). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* **56**, 772-781. doi: 10.1136/gut.2006.101634
- Marano BJ Jr. (2005). Endoscopy after Roux-en-Y gastric bypass: a community hospital experience. *Obes Surg* **15**, 342-345. DOI: 10.1381/0960892053576767
- Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, Louvet A, Dharancy S, Cocq P, Jany T, Boitard J, Deltenre P, Romon M, Pattou F. (2006). The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* **130**, 1617-1624. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.024
- Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, Verkindt H, Drarancy S, Louvet A, Romon M, Pattou F. (2009). Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* **137**, 532-540. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.052
- McAllister E, Dhurandhar N, Keith S, J. Aronne L, Barger J, Baskin M, Benca RM, Biggio J, Boggiano MM, Eisenmann JC, Elobeid M, Fontaine KR, Gluckman P, Hanlon EC, Katzmrzyk P, Pietrobelli A, Redden DT, Ruden DM, Wang C, Waterland RA, Wright SM, Allison DB. (2009). Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* **49**, 868-913. doi: 10.1080/10408390903372599
- Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahan M, Heinberg LJ, Kushner R, Admas TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S. (2013). Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by american association of clinical endocrinologists, the obesity society, and american society for metabolic & bariatric surgery. *Endocr Pract* **19**, 337-372. doi: 10.4158/EP12437.GL
- Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, Scarfone M, Castagneto M, Pugeat M (2002). Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atherosclerosis* **161**, 455-462. doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00667-0
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. (2012). Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* **366**, 1577-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1200111
- Moreno M. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Med Clin Condes* **23**, 124-128. doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2
- Neff KJ, Olbers T, Le Roux CW. (2013). Bariatric surgery: the challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes. *BMC Med* **11**,8.
- O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, Strauss B, Marks S, Schachter L, Chapman L, Anderson M. (2006). Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med* **144**, 625-633. 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00005
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P, Marchi M, Cucchi E, Orena C, Paganelli M, Giacomelli M, Ferla G, Folli F. (2002). Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year study. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 3555-3561. doi: 10.1210/jcem.87.8.8708
- Pories WJ, MacDonald KG Jr, Morgan EJ, Sinha MK, Dohm GL, Swanson MS, Barakat HA, Khazanie PG, Leggett-Frazier N, Long SD. (1992). Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr* **55**, 582S-585S.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM. (1995). Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* **222**, 339-350.
- Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ. (2010). Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* **18**, 865-71.

- Puzziferri N, Roshek T, Mayo H, Gallagher R, Belle S, Livingston EH. (2014). Long-term Follow-up After Bariatric Surgery: A Systematic Review. *JAMA* **312**(9), 934–942. doi:10.1001/jama.2014.10706
- Renshaw AA, Rabaza JR, Gonzalez AM, Verdeja JC. (2001). *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing gastric bypass surgery for morbid obesity. *Obes Surg* **11**(3), 281–283. DOI: 10.1381/096089201321336601
- Rubino F, Shauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. (2010). Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* **61**, 393–411. doi: 10.1146/annurev.med.051308.105148
- Saab J & Salvatore S. (2015). Evaluating the Cause of Death in Obese Individuals: A Ten-Year Medical Autopsy Study. *J Obes* 695374, 7pages. doi.org/10.1155/2015/695374
- Saliba J, Wattacheril J, Abumrad NN. (2009). Endocrine and metabolic response to gastric bypass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **12**, 515–521. doi:10.1097/MCO.0b013e32832e1b14
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. (2012). Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* **366**, 1567–1576. doi: 10.1056/NEJMoa1200225
- Silvestre V, Ruano M, Dominguez Y, Castro R, Garcia-Lescun MC, Rodriguez A, Marco A, Garcia-Blanch G. (2004). Morbid obesity and gastric bypass surgery: biochemical profile. *Obes Surg* **14**, 1227–1232. doi:10.1381/0960892042387048
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Kristjan K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Karlsson J, Lindroos AK, Lönnroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Ågren G, Carlsson LM. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* **357**, 741–752. doi: 10.1056/NEJMoa066254
- Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, Kitsanta P, Argyrakos T, Hadjiyannakis E. (2005). Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* **15**, 1154–1160. doi:10.1381/0960892055002239
- Treepongkaruna S, Nopchinda S, Taweewongsounton A, Atisook K, Pienvichit P, Vithayasai N, Sjmakachorn N, Aanpreung P. (2006). A rapid serologic test and immunoblotting for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Trop Pediatr* **52**, 267–271. DOI: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmk003>
- Wolf AM & Beisiegel U. (2007). The effect of loss of excess weight on the metabolic risk factors after bariatric surgery in morbidly and super-obese patients. *Obes Surg* **17**, 910–919. doi:10.1007/s11695-007-9169-0

Opiniones de los inspectores médicos acerca de la distorsión clínica en la valoración de la incapacidad laboral en España

Antonio Domínguez Muñoz ^{1,2*}, Ana M^a Gómez Álvarez ¹, José Luis de la Fuente Madero ¹, M^a José López Pérez ^{2,3},
Pablo García Ruiz ⁴, Rafael López Pérez ⁵

Resumen: Introducción: El contexto médico-legal en el que se desarrolla la medicina evaluadora, permitiendo el acceso a prestaciones económicas, obliga a considerar la validez en las consultas de valoración médica de incapacidad para tratar de evitar el fraude por simulación. Por otra parte, en el ámbito médico asistencial son habituales los casos biomédicamente inexplicables que se acompañan de elevados niveles subjetivos de sufrimiento, para los que se ha propuesto el término MUPS (*medically unexplained physical symptoms*). Objetivos: Profundizar en el fenómeno de la distorsión clínica en la valoración médica de incapacidad, basado en los dos primeros criterios de Simulación del DSM-IV-TR, referido al marco teórico del Análisis de Conducta en Medicina. Métodos: Encuesta en línea dirigida al colectivo de los inspectores médicos evaluadores del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) de España para conocer sus opiniones acerca de estos casos, presentes en su práctica diaria, su manejo de los mismos y su grado de concordancia con respecto a la bibliografía de referencia. Resultados: Incluyen a una proporción representativa de dichos inspectores médicos (15%), que aparecen como un colectivo variado, por su distinta formación profesional, experiencia previa y práctica diaria en las diferentes Unidades Médicas. Conclusiones: Consideran la distorsión clínica y sus cuadros anexos como situaciones frecuentes y relevantes en sus consultas, principalmente el fraude por simulación. Pese a ello, los inspectores médicos no parecen contar actualmente con referencias específicas suficientes ni con un discurso científico común estructurado para estos casos, que son abordados según criterios individuales más o menos ajustados al estado actual del conocimiento.

Palabras clave: *distorsión clínica; fraude por simulación; baja laboral; somatización; valoración médica de la incapacidad; análisis de conducta.*

Abstract: Introduction: The forensic context in which disability assessment medicine is practiced in Spain, allowing access to workers' compensation benefits, requires consideration of the validity of disability assessment examinations. On the other hand, in clinical medicine biomedically unexplained cases –for which the term *medically unexplained physical symptoms* (MUPS) was proposed– are common, often accompanied by high levels of subjective suffering. Aim: To deepen in the phenomenon of clinical distortion in disability assessment examinations, based on the first two criteria of Malingering in DSM-IV-TR, referring to the theoretical framework of the Behavior Analysis in Medicine. Methods: Online survey addressed to the group of medical examiners of the National Institute of Social Security (INSS) of Spain to know their opinions on these cases, present in their everyday practice, their management and the extent of agreement to the literature of reference. Results: Collected a representative proportion of medical examiners (15%), they appear as a miscellaneous group due to their different professional training, previous experience and everyday practice in their different Medical Units. Conclusions: medical examiners consider the clinical distortion and related cases as frequent and relevant situations in their practice, mainly malingering. Nonetheless, medical examiners do not seem to have sufficient specific references or a structured common scientific discourse for these cases, which are approached according to individual criteria more or less adjusted to the current state of knowledge.

Keywords: *clinical distortion; malingering; sickness leave; somatization; disability assessment medicine; behavior analysis in medicine.*

Fecha de envío: 21 de enero de 2017 - Fecha de aceptación: 28 de abril de 2017

(1) Unidad Médica del Equipo de Valoración de Incapacidades (UMEVI) de la Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) de Málaga (España).

(2) Departamento de Análisis de Conducta en Medicina de la Fundación Universitaria Behavior and Law.

(3) Centro Médico Valdebernardo de Madrid (España).

(4) Unidad Médica del Equipo de Valoración de Incapacidades (UMEVI) de la Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) de Granada (España).

(5) Fundación Universitaria Behavior and Law.

*Autor de correspondencia: adominguez@behaviorandlaw.com



Introducción

La medicina pericial o evaluadora se encargaría de estudiar, verificar, cuantificar y describir procesos patológicos, congénitos o adquiridos, tanto físicos como psíquicos, con el fin de determinar la posible repercusión orgánica, funcional, laboral, económica y legal. Uno de sus campos es la valoración médica de la incapacidad laboral en relación con las prestaciones contributivas de Seguridad Social (Arancón, 2004), situación que en España, dentro del ámbito de la Administración General del Estado, se lleva a cabo por las llamadas UMEVI -unidad médica del equipo de valoración de incapacidades-, adscritas a las direcciones provinciales del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS), donde actúan los inspectores médicos evaluadores como peritos titulares (Álvarez *et al.*, 2003).

La existencia de un contexto médico-legal como el presente en la Seguridad Social, que proporciona acceso a prestaciones económicas, implica considerar la validez de las consultas de valoración de incapacidad, dentro de su complejidad administrativa (Burgos *et al.*, 2008) analizando la posible distorsión orientada a obtener o prolongar prestaciones, sea de manera fraudulenta o no.

A los efectos de este trabajo y como modo de abordar dicha validez, se ha considerado la presencia de distorsión clínica cuando están presentes los dos primeros criterios de fraude por simulación (*malingering*) del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., 2000); es decir, la existencia de una clara desproporción entre los elementos objetivos y subjetivos del caso, en un contexto médico-legal. También, más específicamente, si se observa la presencia de un estilo de respuesta magnificador, reductor o combinado de los descritos por Tearnan (2003). Con "estilo de respuesta" dicho autor hace referencia a los patrones de comportamiento presentados por los pacientes cuando informan de sus síntomas, físicos o psíquicos. Tearnan se basa en Rogers (2008) y considera básicamente cinco estilos de respuesta; Sincero (*Honest*), Magnificador (*Maximization*), Reductor (*Minimization*), Combinado (*Mixed*) e Irrelevante (*Irrelevant*).

La distorsión clínica así definida puede ser voluntaria o no; aquella que lo sea y esté orientada a obtener un determinado objetivo puede considerarse engaño (*deception*) y solo el engaño que busca un beneficio externo correspondería a fraude por simulación (*malingering*). Si el engaño responde a una necesidad intrapsíquica de asumir el rol de enfermo, correspondería a un trastorno facticio, según los criterios del DSM-IV-TR. Por otro lado, la distorsión puede ser involuntaria como ocurriría con los trastornos somatomorfos, que incluyen entre otros los conversivos y la somatización, presentando síntomas físicos o psíquicos que están fuera del control consciente del paciente y corresponden a manifestaciones físicas de

origen psicoemocional. El resumen de este diagnóstico diferencial básico de la distorsión clínica se recoge en la Figura 1, y en trabajos recientes ya se ha tratado la utilidad de su abordaje en consulta usando un abordaje interdisciplinar, basado en la aplicación del análisis de conducta (Domínguez, 2016), a la medicina.

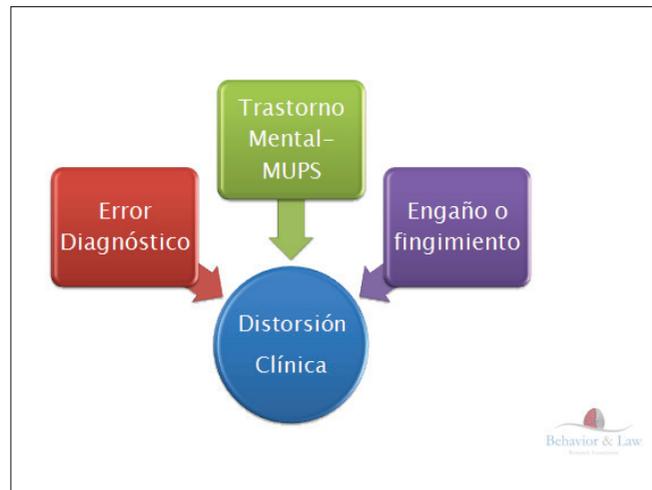


Figura 1: Esquema propuesto para el diagnóstico diferencial básico de la Distorsión Clínica (Domínguez, 2016). Los MUPS –*medically unexplained physical symptoms*– serían el equivalente a la distorsión en un contexto médico asistencial y suelen tener como base la somatización (Richardson & Engel, 2004).

Objetivos

El objetivo general de este trabajo es profundizar en el conocimiento del fenómeno de la distorsión clínica y su manejo en la valoración médica de la incapacidad laboral en las Unidades Médicas de la Seguridad Social de España, mediante la encuesta al colectivo de los inspectores médicos evaluadores del INSS.

Los objetivos específicos serían:

1. Recoger las opiniones de los médicos que trabajan en el ámbito de la valoración de incapacidad en el INSS con respecto a diferentes aspectos de la distorsión clínica, que -de forma simplificada- incluiría aquellos casos en los que se observan acusadas discrepancias entre los elementos clínicos objetivos y la afectación o las limitaciones funcionales mostradas. Los principales diagnósticos asociados a la distorsión clínica, como hemos explicado, serían los trastornos somatomorfos, los de conversión, los facticios y el fraude por simulación.
2. Analizar las opiniones obtenidas, su grado de concordancia y ajuste al estado actual del conocimiento y a las principales referencias doctrinales en Medicina Evaluadora.

Métodos

Se realizó una encuesta en línea, anónima y voluntaria, usando un formulario de Google (<http://goo.gl/oLWmR>) que incluye 35 apartados. Tras los siete primeros, **Datos Biográficos** del encuestado, los veinte siguientes corresponden a **Proposiciones** -sobre aspectos diversos- que deben ser valoradas mediante una escala numérica (0-10) de desacuerdo-acuerdo. Los últimos ocho apartados incluyen seis preguntas concretas acerca de la **práctica diaria**, a responder en campo de texto y dos preguntas finales con opciones de respuesta múltiple. Se solicitó mediante correo electrónico a los médicos evaluadores que, de manera voluntaria, respondiesen dicho cuestionario en línea y se realizó posteriormente un análisis estadístico muy básico tras considerar completo el periodo de recogida de datos, a finales de 2012.

Se revisaron los textos de referencia en Medicina Evaluadora disponibles con respecto al análisis de validez y los principales diagnósticos asociados a la distorsión clínica; el Manual de actuación para médicos del INSS (2003; 2011), la Guía de Valoración de Incapacidad Laboral para Médicos de Atención Primaria (Álvarez *et al.*, 2009), así como el programa formativo de las dos últimas ediciones del Curso de Actualización para médicos evaluadores del INSS, correspondientes a 2011, cuando se celebraba una edición anual, y del bienio 2012-2013.

Resultados y discusión

Datos biográficos: Se obtuvieron 89 respuestas de inspectores médicos evaluadores del INSS en activo, lo que representa un 15% del colectivo, cuyo número aproximado se acerca a las seiscientas personas. Un 65% eran mujeres, con una edad media de $48,2 \pm 6,6$ años y unos 24 años de ejercicio profesional. Los hombres tenían una edad algo superior, $52,7 \pm 5,7$ años y unos 28 años de experiencia.

Respecto a su formación previa, la mayoría eran especialistas en Medicina del Trabajo, -28 personas- o en Medicina Familiar y Comunitaria -25 personas-. Solo había 22 inspectores médicos sin especialidad, lo que supone un 25% del grupo mientras que otro 15% tenía alguna otra especialidad, estando representadas desde la M. Interna (3) a los Análisis Clínicos (2), así como Alergia o Traumatología.

Como experiencia asistencial previa a la Inspección, un 33% de los inspectores médicos contaba con práctica asistencial hospitalaria y un 27 % había prestado servicios -asistenciales o periciales- en una Mutua, entidades sin ánimo de lucro que gestionan cotizaciones de la Seguridad Social tanto en accidentes de trabajo y enfermedades profesionales (Vicente *et al.*, 2012) como en contingencias comunes. Había más de cuarenta inspectores con formación

Tabla 1: Con las 20 proposiciones planteadas para su valoración en escala de 0 a 10.

Nº	Proposición	Subgrupo
P1	En mi ejercicio profesional actual me encuentro habitualmente con distorsión clínica, es decir, pacientes que alteran o exageran su cuadro clínico real y/o las limitaciones que producen.	Práctica Diaria
P2	Dicha distorsión es fácil de notar pero difícil de explicar.	P. Diaria
P3	Normalmente, corresponde a una exageración intencionada de los síntomas o las limitaciones con un claro objetivo material.	P. Diaria
P4	Si la detecto, incluyo en la historia clínica referencias a la posible distorsión o los potenciales beneficios secundarios.	P. Diaria
P5	En mi práctica diaria suelo centrarme en los aspectos asistenciales (diagnósticos y terapéuticos) y no en valorar la posible distorsión.	P. Diaria
P6	Creo que si un paciente me miente en consulta para conseguir algo yo ni puedo ni debo hacer de detective.	Aspectos Básicos
P7	Dedicarme a detectar una eventual distorsión o simulación sería ir en contra del bien de mi paciente y, por lo tanto, del código deontológico médico.	A. Básicos
P8	De hecho, la distorsión en mi consulta es rara y la simulación (engaño deliberado para conseguir beneficios económicos o materiales) aún más.	A.. Básicos
P9	En la simulación, el paciente está sano y quiere pasar por enfermo. Si está enfermo, ya no es un simulador.	A. Básicos
P10	Si compruebo que el paciente me miente en la consulta, sabré que es un simulador.	Controversias
P11	Si detecto que el paciente finge o exagera en consulta, sabré que es un simulador.	Diagnóstico
P12	No existen maniobras en la exploración física que nos permitan comprobar que un paciente está fingiendo.	Diagnóstico
P13	Los signos de Waddell nos permiten detectar distorsión, pero no simulación, en la exploración física.	Diagnóstico
P14	La simulación se observa en una proporción de casos similar con independencia del contexto médico: asistencial, forense, valoración de incapacidad	Diagnóstico
P15	No es posible saber de manera científicamente válida y fiable si la distorsión es voluntaria o no.	Controversias
P16	La detección de un paciente simulador es relativamente sencilla para alguien con experiencia clínica asistencial.	Diagnóstico
P17	La simulación es un acto fraudulento llevado a cabo por una persona antisocial.	Controversias
P18	La simulación es un signo de enfermedad, llevado a cabo por un enfermo mental.	Controversias
P19	Solo cabe pensar en simulación si hay elevados incentivos económicos.	A. Básicos
P20	La simulación se produce cuando una persona está en una situación difícil y no encuentra una opción mejor para afrontarla. Todos podemos simular si se dan las condiciones adecuadas.	Controversias

de postgrado -títulos de experto o maestría- en valoración del daño corporal y pericia médica, si bien solo tres de ellos habían ejercido como peritos privados en procesos judiciales antes de acceder a su actual puesto de inspector médico.

Respuesta a las preguntas: En cuanto a su actividad clínica, los inspectores médicos reciben en consulta una media de 48 trabajadores semanales, con un amplio rango, probablemente en función del tipo de expedientes y su complejidad. Usando la media de sus respuestas, la distorsión clínica estaría presente en el 37% de los casos, la somatización en el 23% (19) y la simulación en el 27% (22), siendo menor el todo que la suma de las partes. Si usamos las modas, los valores son –respectivamente–, el 40%, el 10% y el 10%, lo que resulta más congruente aunque creemos que mucho menos ajustado a la realidad, dado el bien conocido contexto de la valoración de incapacidad (Aronoff, 1991).

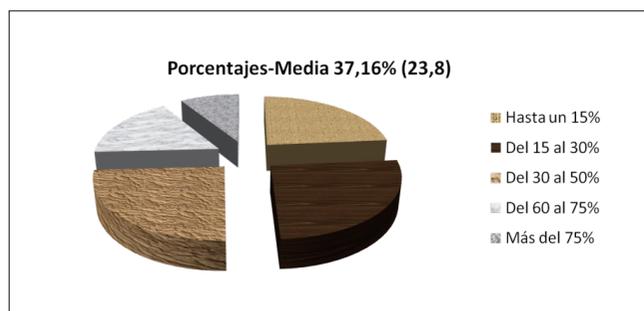


Figura 2: Distribución de respuestas sobre la proporción de casos de distorsión clínica.

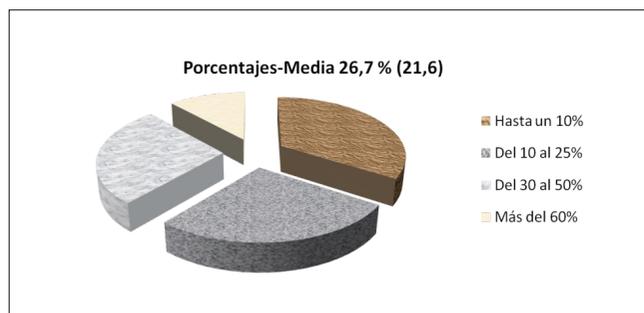


Figura 3: Distribución de respuestas sobre la proporción de casos de simulación.

Dicha estimación sobre distorsión clínica –entendida básicamente como una impresión subjetiva de desproporción entre los elementos objetivos y la afectación subjetiva mostrada en consulta de valoración de incapacidad- sería muy inferior a la que publicamos en un estudio previo (Domínguez *et al.*, 2013). Así, de un grupo de cien trabajadores que recibieron el alta laboral por Inspección, solo siete mostraban un estilo de respuesta sincero. El resto se distribuían en distorsión ligera (25 casos), moderada (41) y severa (27). La duración media de la baja aumentaba a medida que lo hacía la distorsión.

Proposiciones (P): Las 20 proposiciones –ver Tabla 1.- se distribuyen en cuatro categorías; Aspectos Básicos, Controversias, Diagnóstico y Práctica Diaria y los principales resultados están plasmados gráficamente en diez gráficos, numerados como la Proposición que representan.

En general, observamos una tendencia al acuerdo acerca de los aspectos mejor conocidos de la distorsión clínica y sus subtipos, lo que concentra las respuestas de los inspectores médicos en uno de los lados de la escala propuesta de acuerdo/desacuerdo como observamos en las gráficas P1, P3 y P4, correspondientes a la categoría de Aspectos Básicos. Por otro lado, existen proposiciones –P10 y P15 de Controversias o P13 y P16 de Diagnóstico- cuyas respuestas más seleccionadas son las situadas en el centro de la escala –valores 5 y 6- equivalentes a “No sabe/No contesta”, mientras que en otras aparece una distribución muy amplia de las respuestas, lo que correspondería con la existencia de discrepancias significativas entre los inspectores médicos sobre aspectos relevantes de los temas tratados, por lo que haremos algunas consideraciones al respecto.

En primer lugar, en el grupo de las respuestas dicotómicas, lo que muestra el **gráfico de la Proposición 3** –acerca de incluir en la historia los elementos relativos a la distorsión y sus motivaciones- nos parece un ejemplo de respuesta basada en la deseabilidad social, entendida como la tendencia a presentarse ante los demás de una forma adecuada desde el punto de vista social, es decir, de la forma más valorada socialmente (Briñol *et al.*, 2001). Dado que es habitual compartir casos durante los procesos de incapacidad temporal (IT) en los que suele haber varias consultas, hemos comprobado en los años inmediatamente previos a esta encuesta que –en general- hay muy escasas referencias a las cuestiones relativas a la distorsión clínica, el análisis de validez en la valoración de incapacidad y anexas en la historia clínica principal de los aplicativos informáticos de las Unidades Médicas. Habría algunas excepciones, pero estarían recogidas en el espacio que la Ley de Autonomía del Paciente, que reconoce su derecho a acceder a la historia clínica (Ley 41/2002) reserva para las anotaciones subjetivas del médico, que sólo otros médicos podrían consultar. Hay que recordar que estas anotaciones, aunque visibles para los inspectores médicos mientras el caso está activo, no serían parte del expediente que se remitiría al trabajador o al juzgado en caso de litigio y, por ello, estarían ausentes de cualquier consideración externa a la propia Unidad Médica. Una de las explicaciones, además de la obvia incomodidad del asunto, es la dificultad para encontrar la terminología adecuada para describir lo que observamos en las consultas de manera que sea apropiado y compartido por el resto de los médicos peritos, sean o no inspectores (Domínguez, 2014). El modelo de análisis de validez que proponemos, que parte de la distorsión clínica, incorpora una terminología accesible, sencilla y basada en elementos presentes en la bibliografía de referencia.

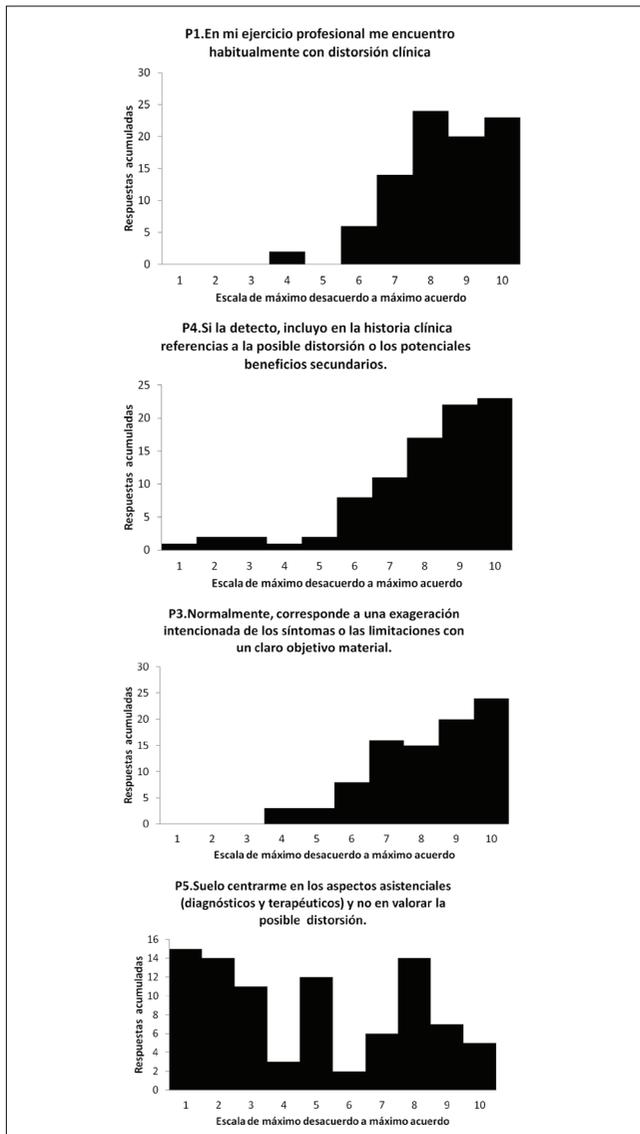


Figura 4: Distribución de respuestas a las Proposiciones acerca de la presencia de habitual de distorsión clínica (P1), su atribución a fraude por simulación (P2), la recogida efectiva de dichas circunstancias en la historia clínica (P4) o su ausencia (P5).

Entre las respondidas con No sabe/No contesta, destaca con gran diferencia la **Proposición 13**, relativa a los signos de Wadell en la exploración física, con 40 respuestas en la puntuación 5. Incluida en Controversias, existe una amplia producción bibliográfica a lo largo de las tres últimas décadas, que coincide en que dichos signos -inicialmente propuestos para detectar malos candidatos a cirugía por lumbociática y discopatías lumbares- no pueden considerarse indicativos de fraude por simulación, pero sí estarían claramente incluidos dentro del concepto de distorsión clínica que hemos explicado y hay estudios recientes que así lo muestran (Wygant *et al.*, 2016). Es una controversia que el abordaje que planteamos resuelve; en presencia de signos de Waddell, debemos aplicar el diagnóstico diferencial de la distorsión clínica.

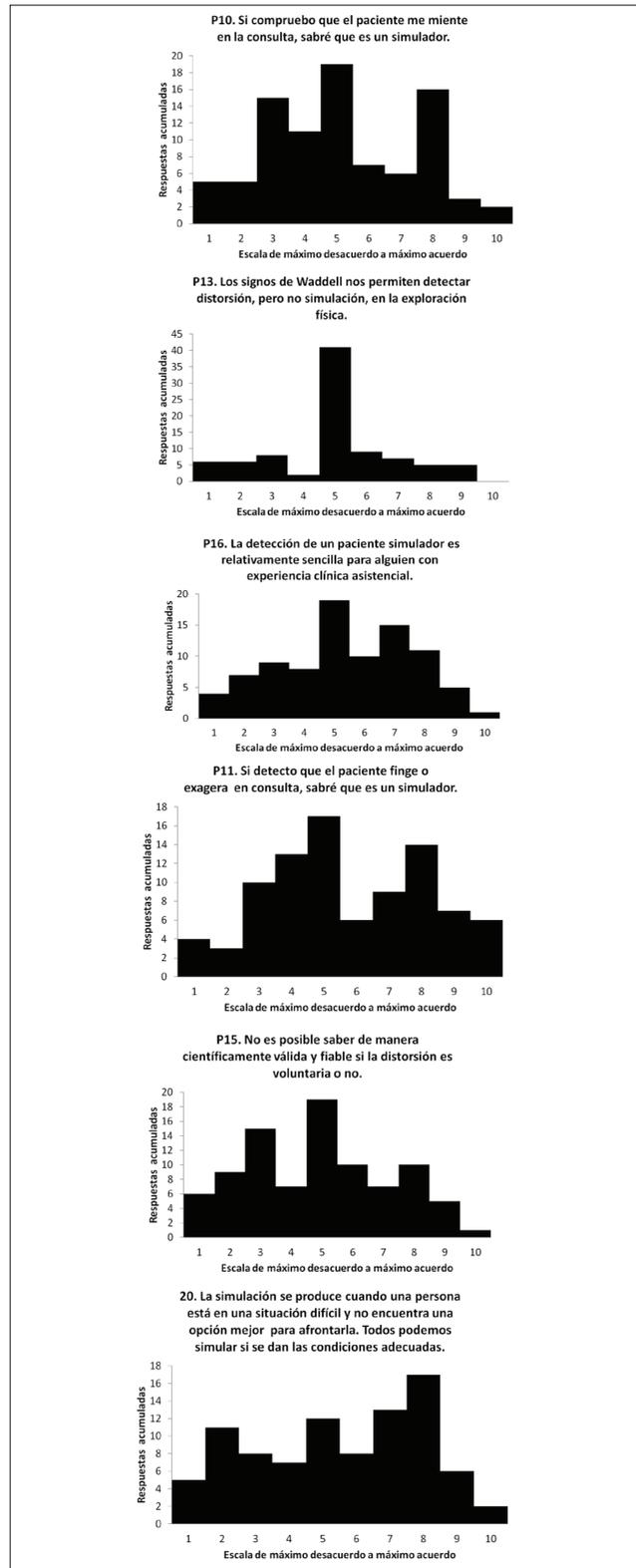


Figura 5: Distribución de respuestas a las Proposiciones acerca de la convicción de simulación en presencia de engaño (P10) o de exageración o fingimiento (P11), el significado de los signos de Wadell (P13), la incertidumbre (P15) en la atribución de voluntariedad en la distorsión y la dificultad de detectar el fraude por simulación (P16) y acerca del modelo adaptativo para explicarlo.

Por último, destacaremos la **Proposición 5**– realización de comprobaciones acerca de la consistencia del caso– de entre las que tienen respuestas muy distribuidas, como se comprueba en su gráfico. Nos llama especialmente la atención ya que, en principio, cualquier perito médico –sea o no inspector– debería considerar dichas comprobaciones como una parte ineludible de su actuación médico-pericial. De ahí que esta Proposición forme parte de la categoría Práctica Diaria y no, por ejemplo, Controversias. Este resulta un aspecto clave porque obviar el análisis de validez puede suponer, desde nuestro punto de vista, lesionar algunos de los Principios bioéticos. No estamos hablando, como pudiera pensarse, exclusivamente del principio de Justicia, habitualmente invocado en estos casos. La renuncia a detectar y gestionar la distorsión y el potencial fraude en valoración de incapacidad supone permitir la percepción de prestaciones económicas por quienes no las precisan, lo que –mediante el condicionamiento operante– contribuirá a consolidar situaciones de limitación e invalidez que previamente no eran tales, al reforzar una conducta de padecimiento o rol de enfermo asumido de manera más o menos voluntaria. Tanto la sociedad en conjunto como el trabajador saldrían perdiendo en estas situaciones, que lesionan los principios de Beneficencia y No Maleficencia, como un parasitismo que envenena al que lo realiza, que hemos llamado Síndrome de Invalidez Aprendida (Domínguez *et al.*, 2014).

A pesar de todo ello, la complejidad que puede suponer distinguir entre las diversas situaciones de distorsión clínica descritas y sus repercusiones personales, éticas y sociales explican, entre otros motivos, que actualmente el abordaje del problema se realice –o no– de manera individual según cada profesional implicado y, en general, de forma intuitiva y no estructurada.

Revisión de la bibliografía de referencia en medicina evaluadora:

En las versiones revisadas del Manual de Actuación para Médicos del INSS (2003; 2011) aparece un apartado de unas veinte líneas sobre la simulación en el tema dedicado a la Psiquiatría, una frase en el de Oncología (“*En la valoración del paciente oncológico no suele estar presente la simulación*”) y menciones en el estudio neuropsicológico, las medidas objetivas de audición, los problemas de la ergometría convencional en Cardiología y las indicaciones de las pruebas biomecánicas en Ap. Locomotor. En la Guía de Valoración de Incapacidad Laboral para Médicos de Atención Primaria (Álvarez *et al.*, 2009), las referencias son las mismas, excepto las menciones. En los Cursos de Actualización en Medicina de Evaluación, revisados, solo en 2012-2013 hubo un tema, especialmente interesante, llamado “*Simulación en Psiquiatría*” que estaba muy orientado a la aplicación de los resultados del MMPI-2 (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2*) en aquellos casos en los que se

sospecha fraude por simulación. Desgraciadamente, no en todas las Unidades Médicas se dispone de la posibilidad de solicitar el estudio neuropsicológico que incluya el MMPI-2, aunque este sería uno de los aspectos susceptibles de mejora, integrado en el análisis de validez.

Comunicamos este estudio en el II Congreso Nacional de Médicos Inspectores de la Administración de la Seguridad Social, celebrado en 2013 en Madrid y después hemos continuado con esta línea de trabajo. Para ello, partiendo de la habitual bibliografía médica de referencia nacional (González *et al.*, 2012) e internacional (Rogers, 2008) estamos tratando de aplicar un enfoque multidisciplinar (Domínguez *et al.*, 2015) incorporando técnicas de la Criminología o la Psicología Forense, como el Análisis de Conducta, incluido el perfilado de personalidad y el comportamiento no verbal.

Conclusiones

1. Los inspectores médicos evaluadores del INSS, quizá por su distinta formación profesional, experiencia previa y práctica diaria en las diferentes Unidades Médicas, aparecen como un colectivo diverso.
2. Consideran que la distorsión clínica es una situación frecuente relevante y en sus consultas. El subtipo más frecuente correspondería al fraude por simulación.
3. Pese a que se trata de uno de los elementos nucleares de su actividad, los inspectores médicos no parecen contar actualmente con referencias específicas suficientes ni con un discurso científico común estructurado para estos casos, que son abordados según criterios individuales más o menos ajustados al estado actual del conocimiento.
4. La necesaria formación específica precisaría desarrollar un marco teórico que se beneficiará de integrar el conocimiento científico y práctico obtenido desde otras disciplinas que abordan la distorsión, el engaño y el fraude como la Psicología Social, Conductual y Forense, la Criminología y Ciencias de la Seguridad y las propias Ciencias Jurídicas. Por ello, planteamos el Análisis de Conducta como marco integrador.

Referencias

Álvarez-Blázquez Fernández F, Jardón Dato E, Carbajo Sotillo MD, Terradillos García MJ, Valero Muñoz MR, Robledo Muga F, Maqueda Blasco J, Cortés Barragán R & Veiga de Cabo J. (2009). *Guía de Valoración de Incapacidad Laboral para Médicos de Atención Primaria*. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT)-*Instituto de Salud Carlos III, Madrid*. Consultada en http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/GUIA_DE_VALORACION_DE_INCAPACIDAD_LABORAL_PARA_AP.pdf

- Álvarez Sáenz JJ, Álvarez Collado L & Álvarez Collado CJ. (2003). La pericial médica. El médico evaluador del Instituto Nacional de la Seguridad social como perito titular. *Medicina y Seguridad del Trabajo* **193**, 59-62.
- Álvarez, F.-Blázquez Fernández, D., de coordinación Emilio Jardon Dato, E., Dolores Carbajo Sotillo, M., Jesús Terradillos García, M., Rosario Valero Muñoz, M., Robledo Muga, F. & Herrero, V. L. (2012). Guía de valoración de incapacidad laboral para médicos de atención primaria. Madrid. Consultada en http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/GUIA_DE_VALORACION_DE_INCAPACIDAD_LABORAL_PARA_AP.pdf
- American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington DC: American Psychiatric Association. Consultada en <http://www.worldcat.org/title/diagnostic-and-statistical-manual-of-mental-disorders-dsm-iv-tr/oclc/43483668>
- Aronoff, G. M. (1991). Chronic pain and the disability epidemic. *The Clinical Journal of Pain*, **7**(4), 330-8. Consultada en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1809447>
- Arancón Viguera A. (2004). *Teoría y práctica de la medicina evaluadora*. Mapfre, Madrid.
- Briñol Turnes P, de la Corte Ibáñez L & Becerra Grande A. (2001). *¿Qué es persuasión?* Biblioteca Nueva, Madrid.
- Burgos-Ruiz de Castroviejo S, Díaz-García A M & Roldán-León J. (2008). Valoración de la Incapacidad Laboral. Equipo de Valoración de Incapacidades. *Rehabilitación* **50**, 291-314.
- Domínguez Muñoz A, López Pérez R, Gordillo León F, Perez-Nieto MA, Gómez Álvarez A & de la Fuente Madero JL. (2013). Distorsión clínica y simulación en la incapacidad temporal; un estudio preliminar. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense* **13**, 29-45. <http://masterforense.com/pdf/2013/2013art2.pdf>
- Domínguez Muñoz A. (2014). La simulación como fraude a la Seguridad Social: Reflexiones sobre estudios previos. *Comunicación oral al X Congreso Español de Criminología, Granada*.
- Domínguez Muñoz, A., López Pérez, R., Gordillo León, F., Perez-Nieto, MA., Gómez Álvarez A. & de la Fuente Madero, J.L. (2014). Bases científicas y bioéticas del Análisis de Validez en Medicina Evaluadora. *Medicina y Seguridad del Trabajo* **236**, 527-535. <http://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v60n236/inspeccion2.pdf>
- Domínguez Muñoz A. Gómez Álvarez A. de la Fuente Madero JL. López Pérez R. Gordillo León F. & Pérez-Nieto MA. (2015) Deshonestidad, engaño clínico y fraude; un área de mejora potencial en medicina pericial desde la interdisciplinariedad. Comunicación al III Congreso de Médicos Inspectores de la Administración de la Seguridad Social, Madrid.
- Domínguez-Muñoz A. (2016). Utilidad del análisis del CNV en Medicina Pericial. En *Comportamiento no verbal: más allá de la comunicación y el lenguaje*, ed. López RM, Gordillo F & Grau M, pp. 239-244. Pirámide.
- González-Ordi H, Santamaría P & Capilla-Ramírez P. (2012). Estrategias de detección de la simulación. Un manual clínico multidisciplinar. 1ª Ed. TEA Ediciones, Madrid.
- INSS (2003) Manual de actuación para médicos del INSS. Secretaría Estado de la Seguridad Social-Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid.
- INSS (2011) Manual de actuación para médicos del INSS. Secretaría Estado de la Seguridad Social-Ministerio de Trabajo e Inmigración, Madrid.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado núm. 274 de 15 de noviembre de 2002. Gobierno de España. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188
- Rogers R. (2008). *Clinical Assessment of Malingering and Deception*. 3ª Ed. The Guilford Press, New York.
- Vicente Herrero MT, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L, López González AA, Terradillos García MJ, Aguilar Jiménez E & Torres Alberich JI (2012). El concepto de daño laboral en España y su comparativo internacional: revisión legislativa Española, Hispano-Americana y Europea. *Revista CES Salud Pública* **3**, 73-93.
- Wygant DB, Arbisi PA, Bianchini, KJ, & Umlauf RL. (2017). Waddell non-organic signs: new evidence suggests somatic amplification among outpatient chronic pain patients. *Spine J* **17**, 505-510.

Paresia recurrente de sexto nervio craneano asociado a hipoplasia de sexto nervio

Cristian Marcelo Salgado ¹, Juan Pablo Cruz ¹, Alvaro Esteban Morgado Ahumada ¹

Resumen: La paresia de sexto nervio craneano recurrente es una entidad ampliamente conocida en la población pediátrica que ha sido asociado a múltiples etiologías, siendo las más frecuentes las infecciones virales o postinmunizaciones. A continuación, exponemos el caso de una niña de 5 años que presenta 2 episodios de déficit de abducción del ojo izquierdo debido a paresia de sexto nervio craneano, que se resolvieron espontáneamente. El estudio con resonancia magnética reveló hipoplasia del sexto nervio craneano izquierdo.

Palabras clave: Paresia recurrente de sexto nervio craneano; hipoplasia de sexto nervio craneano; infección viral; canal de Dorello

Abstract: Recurrent sixth nerve palsy is a well-known entity in pediatric population associated to multiple causes, most frequently viral infection or immunization. We report a case of a 5 years old girl who presents two episodes of left abduction deficit due to sixth nerve palsy that partially resolved spontaneously. A magnetic resonance imaging study revealed a hypoplastic left sixth nerve.

Keywords: Recurrent sixth cranial nerve palsy; sixth cranial nerve hypoplasia; viral infection; Dorello's canal

Fecha de envío: 10 de julio de 2016 - Fecha de aceptación: 9 de marzo de 2017

Introducción

El núcleo del nervio abducens se ubica lateral a la línea media en el área dorsal del tercio inferior del puente encefálico, anterior al piso del cuarto ventrículo, formando el colículo facial en conjunto con el genu interno del nervio facial. Después de un trayecto recto anterior intrapontino, abandona el tronco encefálico en la unión pontomedular hacia la cisterna prepontina. Desde aquí atraviesa esta cisterna subaracnoidea y recorre verticalmente por el aspecto posterior del clivus penetrando la duramadre. Posteriormente atraviesa el canal de Dorello, un surco óseo cubierto por un engrosamiento focal del ligamento esfenopetroso, antes de entrar al seno cavernoso, donde se ubica medial a la arteria carótida interna (ACI). Finalmente, el sexto nervio craneano entra a la órbita a través de la fisura orbitaria superior para inervar el músculo recto lateral (Brodsky, 2010).

La paresia de sexto nervio craneano en niños puede presentarse con un giro de cabeza compensatorio hacia el lado afectado y/o con una endotropía que usualmente es mayor para lejos. Existen múltiples etiologías de paresia de sexto nervio. Las principales causas son neoplasias del sistema nervioso central, hipertensión endocraneana, trauma, congénito, inflamatorio e idiopático (Gómez-Gosálvez *et al.*, 2001; Martonyi, 1990).

La paresia de sexto nervio craneano recurrente benigna (PSNRB) es una entidad bien conocida en que ocurren múltiples episodios de paresia de sexto nervio con resolución parcial o total entre cada evento (Werner *et al.*, 1983). Las etiologías propuestas incluyen infecciones virales o inmunizaciones con algunas vacunas antivirales (sarampión, paperas, rubeola) (Werner *et al.*, 1983) o vacuna DPT (difteria, pertussis y tétanos) (Boger *et al.*, 1984). Otras etiologías podrían incluir compresión neurovascular por una arteria aberrante y migraña (Brodsky, 2010).

A continuación, reportamos el caso de una niña con episodios recurrentes de paresia de sexto nervio craneano izquierdo asociado a hipoplasia del nervio abducens izquierdo.

Reporte de caso

Una niña de 5 años fue hospitalizada electivamente para estudio por un segundo episodio de paresia de sexto nervio izquierdo. Sus padres refieren que el primer episodio se manifestó 20 meses previos con diplopía horizontal asociado a endotropía izquierda y déficit ipsilateral de abducción. En ese momento ella fue evaluada en otra institución siendo diagnosticada con una paresia de sexto nervio craneano izquierdo. Cinco meses después la paresia mejoró espontáneamente, pero persistió con endotropía residual,

(1) Departamento de Oftalmología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

*Autor de correspondencia: csalgado@med.puc.cl



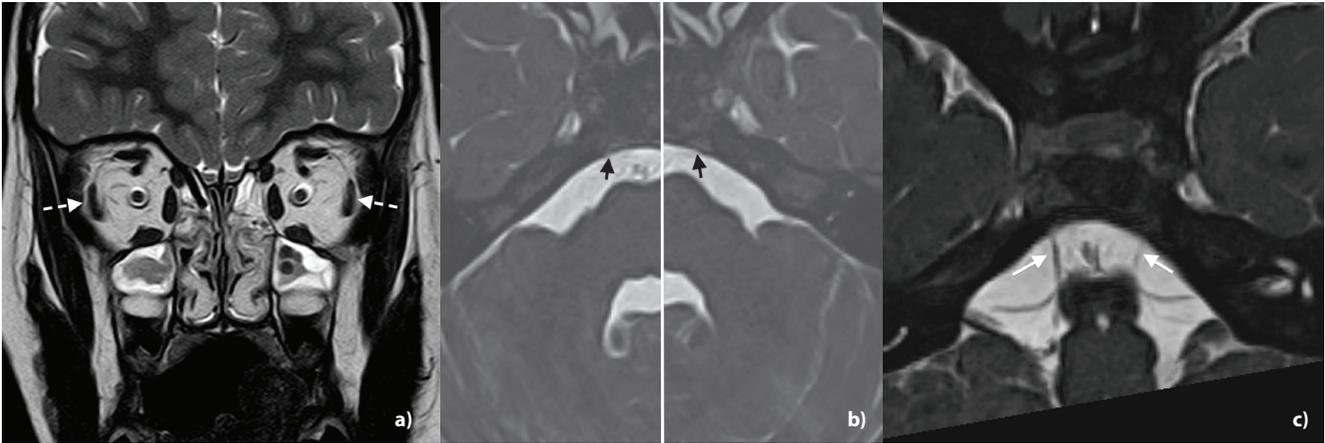


Figura 1: RNM secuencias formato oblicuo multiplanar (grosor 2.5 mm, proyección de intensidad mínima) (a) y axial (b) T2W 3D balanced fast field echo (B-FFE), (c) coronal T2W fast spin-echo. Se aprecia marcada atrofia del segmento cisternal del sexto nervio craneano izquierdo (flechas), con un defecto dural menor del ligamento esfenopetroso (flechas negras), que sirve como un marcador indirecto de la hipoplasia del canal de Dorello. Las imágenes coronales a través de las órbitas muestran músculos rectos laterales normales y simétricos (flechas discontinuas), sin signos de atrofia por denervación en el lado izquierdo.

requiriendo cirugía de estrabismo (retroceso de rectos medios de 5.0 mm y resección de recto lateral de 7.0mm) en su ojo izquierdo. Posterior a la cirugía la niña evolucionó satisfactoriamente con solo una exotropía intermitente de 10 dioptrías prismáticas.

Cuatro días previos a la hospitalización actual la paciente presenta otro episodio similar (diplopía aguda asociado a endotropía izquierda y déficit ipsilateral de abducción). No hubo presencia de cefalea, compromiso de conciencia, anormalidades auditivas o signos neurológicos focales.

La niña fue tratada de una neumonía viral 2 semanas antes. No presentaba ningún otro antecedente médico de importancia. Solo se reportó uso de lentes para hipermetropía y astigmatismo. No había historia personal o familiar de estrabismo u otras enfermedades neurológicas.

La evaluación oftalmológica mostró agudeza visual de 20/20 en ambos ojos. La estereopsis era de 6/9. La paciente presentaba un pequeño giro de cabeza a izquierda. El cover test mostró una endotropía izquierda de 10 dioptrías prismáticas para cerca y para lejos. La evaluación de la motilidad revela un déficit de abducción de 80% en su ojo izquierdo. El examen pupilar, neurológico, la evaluación externa y el fondo de ojo fueron normales. No se apreciaba retracción ocular en ninguna posición de mirada, tampoco downshoot ni upshoot. No presentaba el signo de Cogan lid twitch, ptosis, fatigabilidad del músculo elevador del párpado o debilidad del músculo orbicular.

Se realizó una evaluación hematológica general sin hallazgos anormales. Se solicitó una evaluación por neurología sin otros hallazgos clínicos relevantes. Se realizó el test de edrofonio con resultado negativo. Se realizó una resonancia nuclear magnética incluyendo fase T2W steady state 3D con secuencia de gradiente (Phillips Achieva, 1.5T, T2 B-FFE; TE: 3.5ms, TR: 7.1ms, 50° flip-angle, 0.5 mm de grosor, sin espacio, matriz 256x256) mostrando un adelgazamiento difuso de la porción cisternal del nervio abducens, sin aumentos anormales de señal (figura 1). No se apreciaron señales anormales pontinas ni lesiones de la base de cráneo. El músculo recto lateral izquierdo mostró grosor y señal normal, sin adelgazamiento ni signos de atrofia por denervación. Los otros músculos extraoculares se apreciaban normales en longitud y grosor.

Discusión

Han sido reportados en la literatura múltiples casos de PSNRB posvirales o postinmunización con vacunas principalmente en mujeres jóvenes, más frecuentemente afectando el lado izquierdo, siendo raro en adultos (Brodsky, 2010; Werner *et al.*, 1983). Los casos descritos muestran un inicio agudo y recuperación espontánea luego de un periodo de tiempo variable que oscila entre 1 a 6 meses (Werner *et al.*, 1983). Sin embargo, en algunas ocasiones luego de varios episodios recurrentes algún grado de endotropía puede persistir y puede ser necesaria resolución quirúrgica (Brodsky, 2010).

Sandvand *et al* (2008) reportaron el caso de un hombre de 38 años que presentó 11 episodios de paresia de sexto nervio craneano sin ningún hallazgo que pudiese explicar estos episodios recurrentes.

Luego de un estudio completó con exámenes de laboratorio e imagenológicos, la angio-RNM reveló un contacto neurovascular patológico entre el nervio abducens y la arteria cerebelar inferoanterior (Sandvand *et al.*, 2008).

Blumenthal *et al* (1997) reportaron el caso de un paciente de 59 años con 7 episodios de paresia de VI nervio craneano. Al igual que antes, se realizó una evaluación serológica y neurológica sin etiología aparente, pero la evaluación con TAC mostró dolicoestasia del segmento cavernoso de la ACI y un aneurisma fusiforme de la ACI supraclinoidea (Blumenthal *et al.*, 1997).

La hipoplasia del nervio abducens es un hallazgo infrecuente que ha sido reportado en múltiples enfermedades como el síndrome de retracción de Duane, la fibrosis congénita de los músculos extraoculares (FCMEO) y el síndrome de Möbius. Sin embargo, esta anomalía no ha sido descrita en la PSNRB.

La ausencia o adelgazamiento del nervio abducens es una anomalía comúnmente reportada en el síndrome de retracción de Duane tipo I y III en el lado afectado (Parsa *et al.*, 1998; Ozkurt *et al.*, 2003). También ha sido reportado en el síndrome de Duane tipo II, asociado con un adelgazamiento o inervación anómala del tercer nervio craneano (Denis *et al.*, 2008). Sin embargo, esta anomalía no ha sido asociada a una disminución del tamaño del músculo recto lateral en la evaluación con RNM, a diferencia de la marcada atrofia que se presenta en la paresia crónica de sexto nervio craneano (Demer *et al.*, 2006).

Otra enfermedad asociada a la hipoplasia del nervio abducens es la FCMEO. Kim & Hwang (2005) reportó 2 casos de pacientes con FCMEO quienes presentaron hipoplasia bilateral de los sextos nervios craneanos (Kim & Hwang, 2005). Estos pacientes además mostraron el síndrome de divergencia sinérgica. Los hallazgos en RNM descritos en pacientes con FCMEO son hipoplasia severa de tercer nervio craneano, hipoplasia moderada de sexto nervio craneano e hipoplasia de los músculos extraoculares, particularmente severo para los músculos recto superior y elevador del párpado (Demer *et al.*, 2006).

Hemos descrito el caso de una niña de 5 años que presentó PSNRB e hipoplasia de sexto nervio craneano ipsilateral. Solo hemos encontrado 1 caso reportado por Chua *et al.* (2011) de un lactante de 9 meses que presenta un caso similar a nuestra paciente, con 1 episodio de paresia de sexto nervio craneano asociado a hipoplasia del mismo (Chua *et al.*, 2011).

En el caso reportado por Chua *et al.* (2011), se describió la presencia de hipoplasia del canal de Dorello en la RNM en secuencia T2W de

alta resolución 3D con secuencia de pulso. En nuestro paciente, en un análisis posterior de la RNM, también reveló un estrechamiento del canal de Dorello en el lado afectado. El significado de este hallazgo es incierto. Es bien sabido que el tamaño de los surcos y canales del cráneo depende del desarrollo de su contenido. Por lo tanto, no es claro si la hipoplasia del canal de Dorello es una consecuencia de la hipoplasia del sexto nervio craneano, o la causa de esta como fue postulado por Chua *et al* (2011).

Con la información actual no podemos establecer fehacientemente una relación causa efecto de la hipoplasia del canal de Dorello y la hipoplasia de sexto nervio craneano, pero probablemente existe alguna asociación entre ambos hallazgos. Por otro lado, podría ser de utilidad evaluar la presencia de microtropía asociado a este cuadro, sin embargo, dada la presencia de un estrabismo residual al momento del examen invalida el test de 4 DP y podría estar afectando la estereopsis, test que nos podrían orientar a este diagnóstico. También sería interesante complementar el estudio con evaluación electrofisiológica de los músculos extraoculares una vez resuelto el cuadro agudo con el fin de establecer si hay un grado de compromiso funcional del músculo recto lateral pese a apreciarse anatómicamente normal.

A nuestro saber, este correspondería al segundo caso reportado de un paciente que presenta PSNRB e hipoplasia de sexto nervio craneano y el canal de Dorello.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés que establecer.

Referencias

- Blumenthal EZ, Gomori JM, Dotan S. (1997). Recurrent abducens nerve palsy caused by dolichoectasia of the cavernous internal carotid artery. *American journal of ophthalmology*. **124** (2):255-7.
- Boger WP III, Puliafito CA, Magoon H, *et al.* (1984). Recurrent isolated sixth nerve palsy in children. *Annals of ophthalmology*. **16** (237-238): 240-244.
- Brodsky M. *Pediatric Neuro-Ophthalmology*. (2010). Second edition. New York: Springer.
- Chua C, Cooper LL, Wei XC, Ruddell S. (2011). Recurrent sixth nerve palsy associated with a hypoplastic Dorello's canal. *Journal of AAPOS*. **15** (4):392-4.
- Demer JL, Ortube MC, Engle EC, Thacker N. (2006). High-resolution magnetic resonance imaging demonstrates abnormalities of motor nerves and extraocular muscles in patients with neuropathic strabismus. *Journal of AAPOS*. **10** (2):135-42.

- Denis D, Daultbekov D, Girard N. (2008). Duane retraction syndrome: Type II with severe abducens nerve hypoplasia on magnetic resonance imaging. *Journal of AAPOS*. **12 (1)**:91-3.
- Gómez-Gosálvez F, Sala AG, Rubio A. (2001). Acquired oculomotor paralysis in the adolescent. *Revista de neurología*. **32**:241–244.
- Kim JH, Hwang JM. (2005). Hypoplastic oculomotor nerve and absent abducens nerve in congenital fibrosis syndrome and synergistic divergence with magnetic resonance imaging. *Ophthalmology*. **112 (4)**:728-32.
- Martonyi EJ (1990). Pediatric sixth nerve palsy: case reviews and management guidelines. *The American orthoptic journal*. **40**:24–31.
- Ozkurt H, Basak M, Oral Y, Ozkurt Y. (2003). Magnetic resonance imaging in Duane's retraction syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. **40**:19-22.
- Parsa C, Grant E, Dillon W, duLac S, Hoyt W. (1998). Absence of the abducens nerve in Duane syndrome verified by magnetic resonance imaging. *American journal of ophthalmology*. **125**:400-1.
- Sandvand KA, Ringstad G, Kerty E. (2008). Periodic abducens nerve palsy in adults caused by neurovascular compression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. **79 (1)**:100-2.
- Werner DB, Savino PJ, Schatz NJ. (1983). Benign recurrent sixth nerve palsy in childhood, secondary to immunization or viral illness. *Archives of ophthalmology*. **101**:607–608.

Consumo crónico de olmesartán como causa de enteropatía “sprue-like”

Alberto López-Serrano ¹, Antonio Martínez-Egea ², Raquel Laveda Cano ², Juan Manuel Arriero Marín ³,
María Jose Mayol Belda ⁴, Pablo Roig Rico ¹

Resumen: La diarrea es un efecto secundario habitual a la toma de fármacos, y en algunas ocasiones la enteropatía perdedora de proteínas tipo “sprue like” puede estar detrás de esta patología. El estudio de esta enfermedad puede suponer un desafío importante para el clínico, sobre todo en los casos que cursan con serología negativa para enfermedad celiaca. La atrofia vellositaria duodenal secundaria a la ingesta de micofenolato-mofetil y metotrexate es bien conocida y descrita desde hace tiempo, pero desde la inclusión en la posología habitual de olmesartán como antihipertensivo de primera elección hemos objetivado un repunte importante de esta entidad. Debido al amplio uso de esta medicación, queremos poner de manifiesto esta enteropatía iatrogénica a través de dos casos clínicos ocurridos en nuestro hospital en 2014.

Palabras clave: Diarrea; Enteropatía; Atrofia vellositaria; olmesartán; sprue-like; celiaco; insuficiencia renal aguda.

Abstract: Diarrhea is a common side effect of medical treatment. “Sprue like” enteropathy may be behind this pathology. The study of this disease can be an important clinical challenge, especially in those cases with negative serology for celiac disease. Duodenal villous atrophy secondary to the intake of mycophenolate mofetil and methotrexate have been well known and described but since the inclusion of olmesartán as a first-line antihypertensive, we have seen an important rebound of this entity. Due to the wide use of this medication we want to report this iatrogenic effect through two clinical cases that occurred in our hospital in 2014.

Keywords: Diarrhea; Enteropathy; Villous atrophy; Olmesartan; Sprue-like; Celiac; Acute renal failure.

Fecha de envío: 28 de octubre de 2016 - Fecha de aceptación: 13 de marzo de 2017

Introducción

Los procesos diarreicos como efecto secundario farmacológico son muy frecuentes en la práctica clínica habitual, si bien los mecanismos patogénicos por los que se producen no son bien conocidos en la mayoría de los casos.

La enteropatía perdedora de proteínas tipo “sprue like” puede estar detrás de estos procesos. El estudio de esta enfermedad puede suponer un desafío importante para el clínico, sobre todo en los casos que cursan con serología negativa para enfermedad celiaca. El diagnóstico diferencial incluirá patologías diversas como el sobrecrecimiento bacteriano, infecciones por parásitos intestinales, linfoma intestinal de células T, sprue tropical, sprue colágeno y la asociada a fármacos (De Gaetani *et al.*, 2013).

La atrofia vellositaria duodenal secundaria a la ingesta de micofenolato-mofetil y metotrexate es bien conocida y descrita desde hace tiempo. En los últimos años se han descrito casos similares en relación al consumo de fármacos antihipertensivos, concretamente ARA II (antagonistas del receptor de angiotensina II), y más específicamente, olmesartán (Esteve *et al.*, 2016; Ianari *et al.*, 2014).

Nuestro objetivo es notificar dos casos clínicos de enteropatía severa relacionada con la toma de olmesartán, demostrada por la supresión de la clínica tras la retirada del fármaco.

(1) Servicio de Medicina Interna H.U. San Juan de Alicante

(2) Servicio Medicina Digestiva H.U. San Juan de Alicante

(3) Jefe de Estudios H.U. San Juan de Alicante

(4) Servicio de Anatomía Patológica, H.U. San Juan de Alicante

Autor de correspondencia: loseal88@gmail.com



Casos clínicos

Caso 1: mujer de 80 años de edad con antecedentes de HTA (hipertensión arterial), dislipemia, síndrome de Meniere en tratamiento con betahistina, y carcinoma de ovario diagnosticado en 2009, estadio I-C (FIGO), intervenido quirúrgicamente mediante histerectomía + anexectomía bilateral, actualmente sin recaídas en seguimiento por ginecología. En tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiacida 40/5/12.5 desde hacía 20 meses y lovastatina 20 mg. La paciente acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital en repetidas ocasiones, por diarrea persistente sin productos patológicos de hasta 20 deposiciones diarias, asociada a náuseas, vómitos y pérdida de unos 10 Kg de peso. El cuadro diarreico se asociaba a un importante deterioro del estado general, con hipotensión, insuficiencia renal aguda concomitante (creatinina 3,3 mg/dL, acidosis metabólica (pH: 7,15; HCO₃: 16,5 mEq/L), e hipoalbuminemia de 2,1 g/dl (proteínas totales 5,2 gr/dl). En un primer momento se inició tratamiento con fluidoterapia y ciprofloxacino con resolución completa de la clínica en las primeras 48 horas. Las pruebas complementarias incluyendo colonoscopia, entero-RMN (Resonancia Magnética Nuclear), coprocultivos, toxina y PCR de *C. Difficile* fueron inespecíficas o negativas. A los 7 días del alta hospitalaria y tras reiniciar medicación habitual, reingresa en el servicio de Medicina Digestiva por misma sintomatología por lo que se completó estudio mediante gastroscopia, sin objetivar hallazgos macroscópicos significativos. En las biopsias seriadas de duodeno se evidenció una duodenitis erosiva con atrofia vellositaria severa, compatible con síndrome "sprue-like". Durante su ingreso se descartó de forma razonable enfermedad celiaca (anticuerpos anti transglutaminasa-IgA, anti gliadina negativos (IgA de 240 mg/dL), linfoma intestinal (inmunohistoquímica de biopsia duodenal negativa), así como enteritis infecciosa (coprocultivos, toxina y PCR para *Clostridium difficile* negativos). Debido a la relación entre la reintroducción del fármaco antihipertensivo y el empeoramiento clínico, valoramos la posibilidad de que la enteropatía pudiera ser consecuencia directa del consumo de olmesartán. El diagnóstico al alta fue el de probable enteropatía con atrofia severa vellositaria secundaria a la toma de olmesartán. A los 6 meses de la retirada del fármaco se realizaron nuevas biopsias duodenales mediante gastroscopías, mostrando resolución completa de la importante atrofia vellositaria previa.

Caso 2: mujer de 76 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente, dislipemia, y cardiopatía isquémica crónica de 14 años de evolución. En tratamiento con repaglinida, insulina detemir, olmesartán/amlodipino a dosis de 40/10 mg, ácido acetil salicílico (AAS) 100 mg, y nebivolol 5 mg/día. Ingresada en la unidad de enfermedades infecciosas en 2 ocasiones por diarrea persistente de 15 días de

evolución, sin productos patológicos, ni fiebre asociada. Clínicamente destacaba una importante deshidratación cutáneomucosa, así como tensión arterial de 85/40 mmHg. Durante su primer ingreso se inició tratamiento con ceftriaxona retirándose la medicación antihipertensiva. Si bien no hubo repercusión sobre el filtrado glomerular, el grado de hipoalbuminemia fue moderado-severa (1,7 g/dL). Se realizó colonoscopia sin hallazgos patológicos. El cultivo de heces resultó positivo para *Salmonella sp*, por lo que se dio de alta como gastroenteritis secundaria a salmonella. Tras la introducción del tratamiento habitual, y como en el caso anterior, reapareció la misma sintomatología reingresando en el servicio de Medicina Digestiva. Se descartó enfermedad celiaca con serología negativa (anticuerpos anti gliadina y anti transglutaminasa con IgA en rango normal), siendo los coprocultivos positivos para *Aeromonas sp* y negativos para parásitos. Debido al ingreso prolongado y a la toma de antibióticos, se realizó toxina y PCR de *Clostridium difficile* en heces que resultó negativa. Tras realizar gastroscopia, la biopsia duodenal objetivó duodenitis con importante atrofia vellositaria. Al alta, la paciente permanecía asintomática tras completar antibioterapia con ceftriaxona y retirada de olmesartán. Ante la intermitencia de los síntomas y su asociación con la toma del fármaco, se relacionó la enteropatía con la toma de olmesartán, confirmándose en los 6 meses posteriores con la reepitelización vellositaria en la gastroscopia de control. Actualmente la paciente permanece asintomática.

Discusión

La enteropatía "sprue-like" secundaria a olmesartán es una patología a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las diarreas persistentes o crónicas. Debido a la fisiopatología de la enfermedad, la clínica no se produce inmediatamente después de la introducción del fármaco, sino que es necesaria la alteración del epitelio duodenal a lo largo de meses o incluso años (De Gaetani *et al.*, 2013; Esteve *et al.*, 2016).

El sustrato por el que se produce esta patología es desconocido en el momento actual (Rubio-Tapia *et al.*, 2012).

Se ha descrito en la literatura inhibición del factor beta de crecimiento β (TGF- β) por parte de los inhibidores del receptor de angiotensina II (especialmente en procesos como la proliferación de la célula mesangial glomerular y el síndrome de Marfan) (Kagami *et al.*, 1994).

Se desconoce si este mecanismo puede relacionarse con la aparición de la atrofia vellositaria duodenal. Dentro de la clínica característica de este tipo de diarrea, hay que hacer hincapié en la reaparición de los síntomas con la reintroducción del fármaco, que se suele retirar ante la hipotensión sintomática e insuficiencia renal aguda que supone la importante deshidratación asociada. Por este

motivo, la remisión clínica y analítica suele ser muy rápida, entre 24 y 48 horas tras el ingreso. En algunos casos la enteritis infecciosa nosocomial o asociada a cuidados sanitarios, puede ser un factor de confusión, como ocurrió en el segundo de los casos presentados, a pesar de que la paciente en ningún momento presentó fiebre durante ambos ingresos. También cabría destacar la posibilidad de la enteropatía autoinmune dentro del diagnóstico diferencial de la patología, sobre todo cuando se asocia con signos clínicos extra-intestinales (exantema cutáneo, artralgias, espondiloartritis, aftas orales,...). Olmesartán es un antihipertensivo de primera elección, sobre todo en enfermos con hipertensión refractaria y diabéticos, por lo que la incidencia de esta patología se prevé en aumento en los próximos años. Organismos internacionales como la FDA ha comunicado varias alertas sobre esta toxicidad en marzo de 2013 así como de metotrexato y azatioprina anteriormente (*Food and Drug Administration, 2013*). Por lo tanto, la enteritis "sprue-like" de causa farmacológica, y más concretamente la debida a olmesartán, debe tenerse especialmente en cuenta dentro del diagnóstico diferencial del síndrome diarreico crónico con serología negativa para enfermedad celiaca o ante la ausencia de mejoría tras la retirada del gluten. La toma crónica de olmesartán, la presencia de una biopsia duodenal con importante atrofia vellositaria, así como la mejoría de la clínica tras suprimir el fármaco, deberían ser suficientes argumentos para el diagnóstico de esta enfermedad; si bien la comprobación de la reepitelización duodenal mediante biopsia duodenal a los 3-6 meses debe valorarse individualmente, siendo controvertida en pacientes con mejoría clínica evidente tras retirada del fármaco. En casos de enteropatía perdedora de proteínas secundaria a olmesartán, se recomienda sustituir la terapia antihipertensiva por otros antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la encima convertidora de angiotensina o calcio-antagonistas.

Referencias

- DeGaetani M, Tennyson CA, Lebowl B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, Bhagat G & Green PH. (2013). Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *The American journal of gastroenterology* **108**, 647-653.
- Esteve M, Temino R, Carrasco A, Batista L, Del Val A, Ble M, Santolaria S, Molina-Infante J, Soriano G, Agudo S, Zabana Y, Andujar X, Aceituno M, Ribes J, Madrudejos R & Fernandez-Banares F. (2016). Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* **48**, 154-161.
- Ianiro G, Bibbo S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A & Cammarota G. (2014). Systematic review: Sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **40**, 16-23.
- Kagami S, Border WA, Miller DE & Noble NA. (1994). Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation* **93**, 2431-2437.
- Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT & Murray JA. (2012). Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clinic proceedings* **87**, 732-738.
- U.S. Food and Drug Administration. (2013) Olmesartán Medoxomil: Drug Safety Communication – Label Changes To Include Intestinal Problems (Sprue-Like Enteropathy).

Incorporación de la simulación en el entrenamiento del manejo de recursos en crisis, experiencia del programa de anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile

Carlos Fuentes Amaya¹, Marcia Corvetto Aqueveque¹, Fernando Altermatt Couratier¹, Alejandro Delfino Yurín^{1*}

Resumen: La adecuada conducción de situaciones críticas en medicina requiere desarrollar un intrincado proceso cognitivo para generar acciones precisas con estrechos márgenes de error; sin embargo, alcanzar estos objetivos suele ser complejo y representa un desafío insalvable a la educación médica tradicional; en este contexto, la implementación del entrenamiento en simulación para el manejo de recursos en crisis (MRC) ha mostrado ser la herramienta educativa más efectiva para la adquisición y retención de habilidades en el tiempo. Presentamos una revisión narrativa de los objetivos de aprendizaje que persigue el MRC describiendo la utilidad educativa de la simulación y el proceso de integración de esta metodología al currículo de anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Palabras clave: educación; simulación; crisis; interrogatorio; anestesiología.

Abstract: An actuated management of critical situations in medicine requires an intricate cognitive process to generate "on target" actions under narrow margins of error; however, the achievement of this goal is often complex and represents an absolute challenge to traditional medical education. In this context, the use of simulation for crisis resource management (CRM) has proven to be the most effective teaching approach for the acquisition and retention of skills over time. We present a narrative review of the learning objectives pursued by CRM, describing the utility and integration process of this technique into the curriculum of anesthesiology at Pontificia Universidad Católica de Chile.

Keywords: Medical education; simulation; crisis resource management; debriefing; anesthesiology.

Fecha de envío: 11 de octubre de 2016 - Fecha de aceptación: 3 de marzo de 2017

Introducción

En nuestro medio, la magnitud del error médico sigue siendo desconocida debido a su falta de reconocimiento y registro; sin embargo, en EE. UU., este problema es considerado actualmente como la tercera causa de morbilidad intrahospitalaria, poniendo de manifiesto la necesidad imperativa de generar y mantener estrategias que permitan mejorar la calidad de la atención en salud (Makary *et al.*; 2016).

Si bien los mecanismos promotores de error surgen de las limitaciones psicológicas, fisiológicas y cognitivas propias del ser humano, también dependen de factores modificables, como agotamiento físico, falta de habilidades comunicacionales, mal manejo del estrés, interpretación equivocada de información y fallas de planificación,

los que de no ser corregidos en forma oportuna, aumentan el riesgo de manejar inadecuadamente situaciones críticas no anticipadas (Gaba, 1989, Gaba & Howard, 2002; Khon *et al.*, 1999).

Por su parte, el entrenamiento en simulación para el manejo de recursos en crisis ha mostrado que optimiza los procesos cognitivos requeridos para la toma de decisiones complejas y fomentar el trabajo en equipo; ello ha aumentado progresivamente el interés por integrarlo formalmente al currículo de diferentes programas de formación médica (Chiu *et al.*, 2016, Issenberg *et al.*, 2005).

El propósito de este manuscrito es reforzar el concepto del MRC, destacar la importancia de su entrenamiento mediante la simulación, y describir la forma en la que se implementó esta metodología dentro del currículo de anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

(1) División de Anestesiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

*Autor de correspondencia: aedelfin@med.puc.cl



Definición

El MRC es un concepto derivado de la aviación y adaptado a la medicina a través de la anestesiología (Gaba, 1992; Gaba *et al.*, 1994); persigue reconocer, coordinar y utilizar, de la mejor forma posible, todos los recursos humanos y técnicos disponibles para mejorar la seguridad del paciente antes de enfrentar posibles situaciones caóticas; así mismo, facilita la detección oportuna de factores promotores de error durante las mismas y la generación de acciones encaminadas a minimizar su impacto (Howard *et al.*, 1992; Gaba *et al.*, 2001; Gaba, 2015; Helmreich, 2000).

Debido a la baja tasa de ocurrencia de eventos críticos y la subsecuente complejidad que ofrece la generación de competencias para su adecuado enfrentamiento, Gaba y colaboradores propusieron el desarrollo de escenarios críticos simulados para el entrenamiento en MRC constituyendo uno de los mayores aportes a la educación médica de los últimos tiempos (Alison *et al.*, 2013, Gaba *et al.*, 2001).

Objetivos de aprendizaje

Si bien esta modalidad pedagógica busca fomentar el desarrollo sincrónico de múltiples habilidades (tabla 1), también permite que el docente se enfoque selectivamente en algún área dirigida al perfil de competencias requerido para cada situación particular (Gaba, 2001). Para nosotros, las características más relevantes que sustentan la estructura del MRC y que se abordan de forma reiterativa durante los escenarios críticos son:

a) Comunicación efectiva: las habilidades comunicativas suelen ser complejas de adquirir y mantener aún en situaciones controladas; si se extrapola esta situación a un escenario crítico, es esperable encontrar que lo verbalizado no siempre sea entendido y traducido en una acción concreta (Miller, 2009; Gaba 2015); por su parte, el entrenamiento en simulación permite fomentar el liderazgo, promover el orden, y generar herramientas para garantizar comprensión y continuidad en las acciones de todos los miembros del equipo bajo un modelo de comunicación efectiva.

b) Anticipación y planificación: dentro del desarrollo de un escenario de crisis, se motiva al alumno a estar alerta y suponer que siempre algo puede ir mal; de esta forma, se pretende que disponga habitualmente de planes estratégicos y recursos suficientes para afrontar idóneamente situaciones complejas no anticipadas (Gaba, 2015).

c) Prevención y manejo adecuado de los errores de fijación: este fallo cognitivo implica la incapacidad de revisar o cambiar un plan pese a que hay evidencia suficiente para hacerlo (Fioratu & Glavin, 2010; Gaba, 1992). Está determinado por la dificultad que ofrece el enfrentar situaciones en las que las pistas preliminares no definen completamente una característica condicionando al sujeto

a asumir que la suposición inicial es indudablemente correcta (Gaba, 1992; Schwid & O'Donnell, 1992). Un ejemplo concreto es interpretar insistentemente una capnografía y saturometría bajas como producto de broncoespasmo o tromboembolismo pulmonar sin reconocer oportunamente y como causa más probable una intubación esofágica. Pese a que este problema es inherente a todo ser humano y es potencialmente corregible, toma gran relevancia cuando persiste dentro de una situación crítica.

El análisis retrospectivo de las acciones tomadas durante un caso simulado permite fomentar la capacidad de autocritica considerando ampliamente otros puntos de vista; de esta forma se construyen los principales mecanismos modificadores de la fijación (Gaba, 1992; Fanning & Gaba, 2007).

d) Evaluación repetida de la situación: en virtud de que las crisis médicas no son eventos estáticos, se espera que el alumno se replantee constantemente los diagnósticos y las conductas terapéuticas tomadas manteniéndose siempre alerta ante eventuales cambios; la metodología de trabajo en simulación enfatiza constantemente la importancia de la realización de pausas para preguntarse si las cosas van bien y de esta forma, cambiar lo que sistemáticamente pueda conducir a error (Miller, 2009; Gaba, 2015).

e) Conocimiento del entorno: se espera que el entrenado tenga claridad absoluta de su entorno de trabajo, lo que implica conocer con quién trabaja, qué características de las instalaciones físicas son relevantes, a quién debe llamar para solicitar ayuda, cómo hacerlo, qué equipos están disponibles, dónde puede obtenerlos, cómo se usan, cómo debe revisarlos y qué ayudas cognitivas puede incorporar al ámbito laboral. (Miller, 2009; Gaba, 2015).

Tabla 1: Puntos clave en el manejo de recursos en crisis

1. Conozca el entorno
2. Anticípese y planifique
3. Solicite ayuda precozmente
4. Promueva el liderazgo y la adherencia al mismo
5. Distribuya la carga laboral: asigne funciones
6. Movilice todos los recursos disponibles
7. Comuníquese efectivamente: Hable!
8. Use toda la información disponible
9. Prevenga y maneje adecuadamente los errores de fijación
10. Realice doble lista de chequeo: nunca de algo por hecho
11. Use ayudas cognitivas: algoritmos, internet
12. Re evalúe repetidamente la situación: 10 segundos por 10 minutos
13. Establezca un buen equipo de trabajo
14. Fije su atención de forma racional
15. Organice las prioridades de forma dinámica

Adaptado de Rall M, Gaba DM: Human Performance and Patient Safety, in Miller 7th edition 2005.

Fundamentos pedagógicos para el uso de la simulación en MRC

Tradicionalmente, en medicina se usa el análisis retrospectivo de casos clínicos para identificar fuentes de error, revisar temas y fijar estrategias para mejorar la toma de decisiones clínicas; sin embargo, esta aproximación se contrapone al principio de anticipación y ofrece sesgos de selección por cuanto considera solo aquellas instancias percibidas como complejas o interesantes; por otra parte, recuerda lo ocurrido a partir de registros que pueden no ser completamente fiables y no siempre integra activamente a otros miembros del equipo médico (Gaba, 1992; Schwid, 1992); como resultado, la información cognitiva generada es procesada principalmente en la memoria de trabajo por lo que es esperable que lo aprendido se olvide con mayor rapidez (Gaba, 1992).

Por el contrario, la simulación actúa como mecanismo de "neuro-priming" mejorando los procesos de adquisición de habilidades más allá del sentido común (Issenberg *et al.*, 2005); por medio de la sensibilización neo cortical, genera una impronta psicomotora ligada a un recuerdo emotivo que magnifica el aprendizaje, mejora la memoria y optimiza la retención de competencias en el tiempo (Catania & Dell'Aquua, 2013). Lo anterior es aplicable a los escenarios de crisis en los que se reproducen situaciones de diversos niveles de dificultad donde todos los miembros de un equipo toman acciones "bedside" y en tiempo real para posteriormente durante el interrogatorio (debriefing), identificar mecanismos promotores de error y usarlos como pauta para construir conocimiento (Dieckmann *et al.*, 2009; Gaba *et al.*, 2010, Paige *et al.*, 2015); si bien su propósito es mejorar fundamentalmente comportamientos y no habilidades técnicas, ambas instancias no son mutuamente excluyentes y se abordan de forma balanceada durante el desarrollo y análisis pedagógico de cada caso (Alison *et al.*, 2013).

Proceso de integración curricular en anestesiología y selección de escenarios

Debido a que la práctica anestesiológica ofrece una mayor exposición a situaciones complejas no anticipadas en las que aumenta la probabilidad de error, se hace necesario implementar y mantener estrategias periódicas de entrenamiento protegido en pro de mejorar la seguridad del paciente (Gaba *et al.*, 2001). Esta observación justifica por sí sola la inclusión de la simulación como parte de las actividades pedagógicas de cualquier programa de formación de anestesiólogos; sin embargo, el proceso de integración curricular de esta metodología es exigente y requiere de una adecuada justificación académica y consenso docente; es por esto que, al momento de tomar decisiones políticas para definir su ingreso formal al programa de anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, otros factores tuvieron que ser considerados:

a) Perfil profesional deseado por la Universidad:

El programa de anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile pretende formar profesionales con conocimientos teóricos y destrezas necesarias para desempeñarse en cualquier servicio de anestesiología del país o incorporarse a programas de especialización en áreas de mayor complejidad; desde etapas precoces del proceso educativo, busca que el residente sea autónomo, líder de opinión, artífice de cambios y promotor de armonía con otros miembros del equipo de trabajo. Por su parte, la dirección de postgrado de la Pontificia Universidad Católica de Chile ha trabajado en la introducción del marco de competencias canadienses CanMeds a los programas de especialización médica con el objetivo de generar siete grandes características: ser experto, comunicador, colaborador, promotor de la salud, administrador, estudioso y profesional. A la luz de estas directrices, el enfoque pedagógico que ofrece la simulación para el aprendizaje de MRC hace más fácil justificar cualquier política de modificación curricular requerida para su implementación.

b) Disponibilidad de medios para acometer esta tarea:

La simulación es una instancia intermedia, que no pretende suplantar la realidad pero que requiere de un adecuado espacio físico e insumos materiales para garantizar su efectividad académica; por esta razón es frecuente que sea percibida como una herramienta de alto costo dificultando su adopción; sin embargo, existe evidencia suficiente para considerar que no es imperativo invertir en tecnología extremadamente avanzada para producir resultados favorables; basta con que el modelo físico y el diseño de caso reproduzcan razonablemente una situación clínica para que se cumplan los objetivos de aprendizaje (Cook *et al.*, 2011; Salas *et al.*, 2008); de cualquier forma, es imprescindible contar con un equipo docente altamente calificado para diseñar, modificar, montar y evaluar cada uno de los escenarios bajo la metodología apropiada (Salas *et al.*, 2008).

En nuestro caso, disponemos de un laboratorio de más de 100 m² y de un cuerpo docente conformado por tres anestesiólogos formados en simulación y conducción del interrogatorio final; uno de ellos es además el director del centro de simulación de la escuela de Medicina. Todas estas condiciones facilitan no solo la implementación de los escenarios críticos a la plataforma curricular, sino también la generación de proyectos de investigación y la interacción constante con otros profesionales de la salud.

c) Análisis del currículo de anestesiología

La integración de la simulación a nuestra residencia partió con un riguroso mapeo curricular que determinó la forma en la que las competencias definidas por nuestro programa estaban siendo

enseñadas, si es que esto ocurría, y los métodos que estaban siendo empleados para su evaluación. Al final del proceso, se objetivaron algunos vacíos curriculares susceptibles de ser resueltos mediante una estrategia pedagógica integrativa; con base en ello y bajo concordancia plena con los lineamientos propuestos por el CanMeds y el perfil profesional buscado por nuestra universidad, se construyó una lista preliminar de 9 escenarios críticos propicios para ser enseñados mediante simulación:

- Paro cardio-respiratorio
- Vía aérea difícil
- Anafilaxia
- Arritmia
- Hipertermia Maligna
- Intoxicación por anestésicos locales
- Hemorragia obstétrica
- Politraumatismo
- Shock hemorrágico

Si bien todas estas situaciones implican tener un margen mínimo de conocimientos teóricos sobre la patología o condición específica a tratar, su objetivo principal es construir habilidades en comunicación, trabajo en equipo y administración de recursos donde la simulación ha mostrado ventajas comparativas en relación con otros métodos tradicionales de enseñanza (Chiu *et al.*, 2016, Fraser *et al.*, 2016; Levine & Shorten G, 2016).

d) Análisis y búsqueda en la literatura

Con el objetivo de conocer cuáles habían sido los escenarios más usados en educación médica, se efectuó una búsqueda en la literatura usando las bases de datos Medline, Centro de Información y Recursos Educativos (ERIC), Índice Educativo Británico (BRI) e Índice Educativo Australiano (AIE). Los términos de búsqueda empleados fueron: simulación, anestesia, entrenamiento en crisis, educación, manejo de crisis, competencias clínicas, validez y confiabilidad. Se incluyeron únicamente artículos publicados en inglés entre enero de 1965 y marzo de 2014 estableciendo su relevancia mediante la información contenida en el título y/o resumen; paralelamente, se condujo una selectiva búsqueda manual basada en referencias extraídas de artículos de revisión descartando aquellos efectuados con animales o lejanos al área médica.

Los escenarios resultantes de este proceso fueron absolutamente concordantes con los generados por el mapeo curricular; además, surgieron dos nuevas propuestas de trabajo: falla de máquina de anestesia o equipos y entrenamiento en error de fármacos.

e) Consenso de expertos

Para validar los resultados de los dos procesos anteriores, se efectuó una encuesta de consenso entre los 10 anestesiólogos a cargo de las diversas rotaciones que constituyen nuestra residencia. Mediante una escala de Likert de 4 puntos, donde 1 significaba no relevante y 4 muy relevante, cada anestesiólogo manifestó su postura con respecto a la importancia de incorporar estos escenarios al proceso de formación de residentes; adicionalmente, les fue permitido señalar algún otro escenario que no hubiese sido considerado previamente y que fuera potencialmente relevante.

Para el análisis de la información obtenida, las cuatro categorías ordinales fueron resumidas en dos categorías dicotómicas: “no relevante” y “relevancia leve” en una, y “relevante” y “muy relevante” en otra; posteriormente, se calculó el índice de validez de contenido (CVI) y el coeficiente Kappa con el fin de eliminar el efecto del acuerdo por azar considerando que solo aquellos escenarios con valores de CVI y coeficiente kappa mayores o iguales a 0,78 y 0,6 respectivamente, deberían ser incluidos en el listado definitivo.

Como resultado de este proceso, se recibieron 10 encuestas de consenso representando el 100% de los datos; los valores de CVI y coeficiente kappa variaron entre 0,8 y 1 y 0,9 y 1 respectivamente y el 80% de los encuestados sugirió la incorporación de un escenario adicional de paciente poli traumatizado; de esta forma, se construyó un portafolio final con 12 escenarios críticos simulados a incluir dentro del currículo de anestesiología de nuestra universidad (tabla 2).

Tabla 2: Escenarios simulados introducidos en el currículo de anestesiología

1.	Paro cardio-respiratorio
2.	Vía aérea difícil
3.	Anafilaxia
4.	Arritmia
5.	Hipertermia Maligna
6.	Intoxicación por anestésicos locales
7.	Hemorragia obstétrica
8.	Politraumatismo
9.	Shock hemorrágico
10.	Falla de máquina de anestesia o equipos
11.	Error de fármacos
12.	Paciente politraumatizado

Implementación práctica de la simulación en el programa de anestesia

Desde julio de 2014, el programa descrito se incorporó formalmente al currículo de anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile; durante el proceso, debieron ser salvados dos inconvenientes de gran relevancia:

a) *Reticencia de algunos de los docentes de planta de la División de Anestesiología*

Un gran desafío inicial resultó ser la propia resistencia de algunos de los anestesiólogos de planta a la implementación de esta innovación metodológica; frases como “no veo la utilidad de esto” o “yo no aprendí así y soy buen anestesiólogo” fueron recurrentes entre varios de los integrantes del equipo. Para sortear este difícil escollo, se hizo necesario socializar el programa entre todos los integrantes de la división y permitirles observar la demostración empírica de los efectos educativos del programa a lo largo del tiempo. Al cabo de seis meses, se fue generando espontáneamente el reconocimiento docente, y los docentes fueron señalando en consenso que el manejo y comportamiento de los residentes ante situaciones complejas era sustancialmente mejor a lo evidenciado previo al uso de la simulación. En la actualidad, ya no existen cuestionamientos sobre esta herramienta pedagógica y se trabaja activamente para su adecuado desarrollo y éxito.

b) *Dificultades logísticas*

El programa de Anestesiología se desarrolla en diversos centros asistenciales distribuidos en diversas comunas de Santiago, siendo su centro neurálgico el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, lugar donde, además, se encuentra ubicado el Centro de Simulación. Las actividades de los residentes en dichos campos clínicos varían sustancialmente, y van desde ser sujetos colaboradores para el proceso de atención de pacientes (sin ser indispensable su presencia constante) a ser actores imprescindibles para el desarrollo de las labores asistenciales. Dada esta diversa realidad, el lograr la asistencia de todos los residentes a esta actividad fue inicialmente complejo, particularmente por la falta de colaboración de algunos campos clínicos y la falta de disposición para el traslado por parte de los propios alumnos. Para superar este inconveniente, clave resultó el que esta instancia fuera incorporada en el currículo como actividad de carácter obligatorio, otorgándole tiempo protegido dentro de la jornada laboral habitual de la residencia. Con esta definición de carácter político, se aseguró la asistencia de todos los residentes, debiendo otorgar todos los campos clínicos, las respectivas facilidades para su concurrencia.

Finalmente, desde el punto de vista de la evaluación, el programa de anestesia de la Pontificia Universidad Católica de Chile se encuentra en una fase de migración, desde un sistema tradicional hacia la evaluación por competencias sugerida por CanMeds. Por lo pronto, asumimos que el cursar el portafolio de simulación junto a la exposición clínica propia de nuestro programa de formación de anestesiología, ha generado en los residentes las competencias deseadas. Esperamos que en el corto plazo seamos capaces de demostrar con evidencia sólida que efectivamente esto es así.

Conclusiones

El entrenamiento en simulación para el MRC es un pilar fundamental para el proceso de formación de especialistas en anestesiología. Para garantizar su adecuada integración curricular, es imprescindible conocer sus fundamentos teóricos y ventajas prácticas, mantener la concordancia con el perfil del profesional buscado por la universidad, realizar un exhaustivo mapeo curricular diagnóstico, revisar cuidadosamente la literatura para seleccionar los escenarios más relevantes, justificar con evidencia sus objetivos pedagógicos, buscar consenso docente y generar el recurso humano adecuado para administrar los insumos tecnológicos y pedagógicos requeridos. Por su parte, la correcta implementación y mantención de esta estrategia trae consigo la ejecución activa de proyectos de investigación y publicación de resultados que facilitan su adopción dentro de otros programas de formación de especialistas donde es cada vez más requerida (Hunang *et al.*, 2016).

La división de Anestesiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile mantiene el compromiso docente con esta modalidad de entrenamiento propendiendo incansablemente por innovar su enfoque en el tiempo; además, considera que en un futuro próximo será necesario trabajar en conjunto con representantes de otras facultades de medicina para contribuir al desarrollo de guías de trabajo en simulación que permitan generar un adecuado aprendizaje guiado por competencias para todos los profesionales de la salud (Miller G, 1990); solo de esta forma será posible aportar datos concretos sobre el rendimiento real de los equipos médicos y adoptar políticas concretas para mejorar la calidad de atención en salud en el país.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible en parte gracias a los fondos otorgados por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT), FONDECYT N° 1141159.

Referencias

- Alison, L., van den Heuvel, C., Waring, S., Power, N., Long, A., O'Hara, T., & Crego, J. (2013). Immersive Simulated Learning Environments for Researching Critical Incidents: A Knowledge Synthesis of the Literature and Experiences of Studying High-Risk Strategic Decision Making. *Journal of Cognitive Engineering and Decision Making*, **7**, 255–272. <http://doi.org/10.1177/1555343412468113>
- Catania M, Dell'Acqua F. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. Elsevier Ltd; 2013 Sep;37(8):1724–37.
- Cook, D. A., Hatala, R., Brydges, R., Zendejas, B., Szostek, J. H., Wang, A. T., Hamstra, S. J. (2011). Technology-enhanced simulation for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, **306**(9), 978–988. <http://doi.org/10.1001/jama.2011.1234>
- Chiu, M., Tarshis, J., Antoniou, A. *et al.*, (2016). Simulation-based assessment of anesthesiology residents' competence: development and implementation of the Canadian National Anesthesiology Simulation Curriculum (CanNASC). *Can J Anesth/J Can Anesth* (2016). doi:10.1007/s12630-016-0733-8
- Dieckmann, P., Molin Friis, S., Lippert, A., & Ostergaard, D. (2009). The art and science of debriefing in simulation: Ideal and practice. *Medical Teacher*, **31**(7), e287-94. <http://doi.org/10.1080/01421590902866218>
- Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc*, 2007 Summer; **2**(2):115-25. doi: 10.1097/SIH.0b013e3180315539. PMID: 19088616 DOI: 10.1097/SIH.0b013e3180315539
- Fioratou, E., Flin, R., & Glavin, R. (2010). No simple fix for fixation errors: Cognitive processes and their clinical applications. *Anaesthesia*. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.05994.x>
- Fraser AB, Stodel EJ, Chaput AJ. (2016). Curriculum reform for residency training: competence, change, and opportunities for leadership. *Can J Anesth*; **63**: 875-84.
- Gaba, D. M. (1989). Human error in anesthetic mishaps. *International Anesthesiology Clinics*. <http://doi.org/10.1097/00004311-198902730-00002>
- Gaba, D.M. (1992). Improving anesthesiologists' performance by simulating reality. Comment on: Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. *Anesthesiology*. PMID: 1550272 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Gaba, D. M., Fish, K. J., & Howard, S. K. (1994). Crisis management in anesthesiology. *Anesthesia & Analgesia*, **78** (6), 1210. Retrieved from <http://www.hslls.pitt.edu/resources/databases/ovid/>
- Gaba, D. M., Howard, S. K., Fish, K. J., Smith, B. E., & Sowb, Y. a. (2001). Simulation-Based Training in Anesthesia Crisis Resource Management (ACRM): A Decade of Experience. *Simulation & Gaming*, **32** (2), 175–193. <http://doi.org/10.1177/104687810103200206>
- Gaba, D. M., & Howard, S. K. (2002). Patient safety: fatigue among clinicians and the safety of patients. *The New England Journal of Medicine*, **347** (16), 1249–1255. <http://doi.org/10.1056/NEJMsa020846>
- Gaba, D.M. (2015). *Crisis Management in Anesthesiology*. Elsevier Saunders.
- Helmreich, R. L. (2000). On error management: lessons from aviation. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, **320** (7237), 781–785. <http://doi.org/10.1136/bmj.320.7237.781>
- Howard, S. K., Gaba, D. M., Fish, K. J., Yang, G., & Sarnquist, F. H. (1992). Anesthesia crisis resource management training: Teaching anesthesiologists to handle critical incidents. *Aviation Space and Environmental Medicine*, **63** (9), 763–770.
- Hunag G (2016) Procedural instruction in invasive bedside procedures: a systematic review and meta-analysis of effective teaching approaches. *BMJ Qual Saf*. **Apr**;25 (4):281-94. doi: 10.1136/bmjqs-2014-003518. Epub 2015 Nov 5
- Issenberg, S. B., McGaghie, W. C., Petrusa, E. R., Lee Gordon, D., & Scalese, R. J. (2005). Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. *Medical Teacher*, **27** (1), 10–28. <http://doi.org/10.1080/01421590500046924>
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. (1999) To Err is Human - Building a Safer Health System. Washington: National Academy Press.
- Levine MF, Shorten G. (2016). Competency-based medical education: its time has arrived. *Can J Anesth*; **63**: 802-6.
- Makary, M. A., & Daniel, M. (2016). Medical error — the third leading cause of death in the US. *BMJ*, **2139** (May), 1–5. <http://doi.org/10.1136/bmj.i2139>
- Miller G. (1990) The assessment of clinical skills/competence/performance. *Acad Med*; **65**: S63-7.
- Miller, R. D. (2009). *Miller's Anesthesia 7th Edition*. Churchill Livingstone.

Paige, J. T., Arora, S., Fernandez, G., & Seymour, N. (2015). Debriefing 101: Training faculty to promote learning in simulation-based training. *American Journal of Surgery*, **209** (1), 126–131. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.034>

Salas, E., Wilson, K. A., & Lazzara, E. H. (2008). Simulation-Based Training for Patient Safety: 10 Principles That Matter. *Journal of Patient Safety*, **4** (4), 3–8. <http://doi.org/10.1097/PTS.0b013e3181656dd6>

23. Schwid, H. A., & O'Donnell, D. (1992). Anesthesiologists' management of simulated critical incidents. *Anesthesiology*. <http://doi.org/10.1097/00000542-199204000-00002>

Impacto del cigarrillo en el tracto gastrointestinal: efecto diferencial en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Loni Berkowitz¹, Manuel Álvarez-Lobos¹

Resumen: El impacto del consumo de cigarrillo a nivel respiratorio y cardiovascular ha sido extensamente investigado, sin embargo, aún queda mucho por estudiar sobre su impacto en el tracto gastrointestinal. Está demostrado que el tabaquismo es un importante factor de riesgo para desórdenes gastrointestinales, incluyendo úlceras pépticas, Enfermedad de Crohn y distintos tipos de cáncer. Los mecanismos propuestos incluyen daños a nivel de la mucosa, alteraciones en la irrigación del tejido y cambios en la respuesta inmune. Paradojalmente, el consumo de cigarrillo constituye un factor protector para el desarrollo y la progresión de la Colitis Ulcerosa. Esta patología, junto a la Enfermedad de Crohn, conforman las dos entidades más importantes dentro de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales y comparten diversas características. El impacto diferencial del consumo de cigarrillo entre ambas ha sido un tema de gran interés en los últimos treinta años, y aún no ha logrado ser esclarecido. En esta revisión describiremos los efectos conocidos del tabaquismo sobre el tracto gastrointestinal, y particularmente en la inflamación intestinal, profundizando en los estudios disponibles que intentan explicar el efecto opuesto del cigarrillo en la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa.

Palabras clave: cigarrillo; inflamación gastrointestinal; Enfermedad Inflamatoria Intestinal; Colitis Ulcerosa; Enfermedad de Crohn.

Abstract: The impact of cigarette smoking on respiratory and cardiovascular diseases has been extensively researched, although further investigation is required to elucidate its impact on the gastrointestinal tract. It has been demonstrated that smoking is a major risk factor for gastrointestinal disorders, including peptic ulcers, Crohn's disease and various cancers. Proposed mechanisms include mucosal damage, changes in gut irrigation and changes in the mucosal immune response. Paradoxically, cigarette smoking is a protective factor for the development and progression of Ulcerative Colitis. Both Ulcerative colitis and Crohn's disease represent the two most important entities in Inflammatory Bowel Diseases and share several characteristics. The differential impact of smoking between these two disorders has been a topic of great interest in the last thirty years, and has yet to be clarified. In this review we describe the known effects of smoking on the gastrointestinal tract, and particularly in the intestinal inflammation, delving into the available studies that attempt to explain the opposite effect of smoking in Crohn's disease and Ulcerative colitis.

Keywords: Cigarette; Gastrointestinal inflammation; Inflammatory Bowel Disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease.

Fecha de envío: 27 de octubre de 2016 - Fecha de aceptación: 20 de marzo de 2017

Introducción

Las enfermedades asociadas al consumo de cigarrillo constituyen la causa principal de muertes prevenibles y de disfunciones respiratorias a nivel mundial, significando aproximadamente 6 millones de decesos anuales (Organización Mundial de la Salud, 2015). Las proyecciones sugieren que para el año 2030, el tabaquismo cobrará aproximadamente 10 millones de vidas anuales, siendo un 70% de estas en países desarrollados (Calafat *et al.*, 2004)tar, and carbon monoxide (CO, donde la tasa de fumadores alcanza aproximadamente un 37% en hombres y 21% en mujeres (van Zyl-Smit *et al.*, 2010).

El consumo de cigarrillo constituye un riesgo importante para el desarrollo de enfermedades vasculares, incluyendo aterosclerosis e hipertensión pulmonar (Csordas & Bernhard, 2013). Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad asociada al tabaquismo no se limita únicamente a enfermedades respiratorias y cardiovasculares, sino también envuelve otras enfermedades, incluyendo diversos desórdenes inflamatorios y carcinogénicos. Esto se debe a la gran cantidad de componentes tóxicos presentes en el humo de cigarrillo, cuyo impacto a nivel respiratorio y vascular ha sido extensamente investigado. Sin embargo, el modo por el cual el tabaquismo afecta el tracto gastrointestinal, y particularmente

(1) Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile
Autor de correspondencia: loniberko@gmail.com



a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, aún no ha podido ser esclarecido. En esta revisión nos centraremos en el impacto del cigarrillo a nivel gastrointestinal, profundizando en los estudios recientes que intentan explicar su efecto diferencial entre las dos entidades más importantes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa.

Efectos nocivos del cigarrillo

El tabaco, principal constituyente de los cigarrillos, es un producto natural formado por diversas moléculas que al fumar son sometidas a altas temperaturas y concentraciones variables de oxígeno, generando una combustión incompleta y originando una gran cantidad de componentes nocivos. Dentro de estos componentes están incluidos diversos carcinógenos (ej., benzopirenos y nitrosaminas), toxinas (ej., nicotina y CO), partículas reactivas (ej., metales pesados) y oxidantes (ej., anión superóxido y aldehídos) (Marcilla et al., 2012).

La corriente principal del humo de cigarrillo, que es ingerida directamente por el fumador, está compuesta por una fase particulada y una fase gaseosa. Los componentes de bajo peso molecular, como el monóxido de carbono y los aldehídos livianos, son los constituyentes principales de la fase gaseosa, la cual pasa rápidamente a la circulación pulmonar (Jaimes et al., 2004). Por otro lado, la nicotina, los compuestos policíclicos aromáticos, las nitrosaminas y los metales pesados, se encuentran predominantemente en el material particulado, el cual podrá ser absorbido por las membranas de las mucosas, piel, alvéolos, y a través del sistema gastrointestinal (Wu & Cho, 2004).

La inhalación crónica de los más de 7000 componentes tóxicos presentes en el humo del cigarrillo alteran la proliferación celular, la función endotelial (Csordas & Bernhard, 2013) y la respuesta inmune (Brusselle et al., 2011). Está demostrado que el tabaquismo es capaz de aumentar el riesgo de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades cardiovasculares, infecciones, y diversos tipos de cánceres, principalmente, cáncer de pulmón, orofaringe y laringe. De hecho, aproximadamente un 15% de los casos de cáncer a nivel mundial pueden ser atribuidos al consumo de cigarrillo, siendo el cáncer de pulmón el de mayor correlación con el hábito tabáquico (Yu et al., 2016). Hasta el día de hoy, más de 60 componentes del humo de cigarrillo han sido identificados como carcinógenos y mutagénicos, destacándose algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos y las N-nitrosaminas (Organización Mundial de la Salud, 2015). Por otro lado, el humo de cigarrillo posee altas concentraciones de especies reactivas de oxígeno, peroxinitritos, peroxinitratos, radicales libres y compuestos orgánicos reactivos

que generan estrés oxidativo y alteran la función endotelial dependiente de óxido nítrico. Las evidencias sugieren que esta fracción oxidante sería el principal estímulo para la formación de placas arteroscleróticas, trombos y daño pulmonar (Csordas & Bernhard, 2013).

Impacto gastrointestinal

Más allá del impacto respiratorio y cardiovascular del consumo de cigarrillo, las evidencias sugieren que el tabaquismo también es deletéreo para el sistema gastrointestinal. En este contexto, está demostrado que el consumo de cigarrillo aumenta la incidencia y la recurrencia de úlceras pépticas. Así también, el cigarrillo se asocia a Síndrome de Intestino Irritable, Enfermedad de Crohn y al desarrollo de cáncer de esófago, estómago, hígado, páncreas y colon (Wu & Cho, 2004).

El impacto gastrointestinal del cigarrillo puede deberse en parte, a la gran cantidad de material particulado que es deglutido por el fumador. Está reportado que la concentración de nicotina en jugos gástricos es 10 veces superior a la concentración presente en sangre arterial, y 80 veces superior a la concentración en sangre venosa (Lindell et al., 1993).

Las evidencias sugieren que el consumo crónico de cigarrillo, y particularmente la nicotina, sería capaz de aumentar la secreción gástrica y reducir el pH estomacal (Li et al., 2014). Por otro lado, de acuerdo a algunos autores, el tabaquismo aumenta la probabilidad de infección por *H. pylori*, una bacteria altamente asociada al desarrollo de úlceras gastroduodenales y cáncer gástrico (Konturek et al., 2003). Si bien algunas investigaciones plantean lo contrario (Ogihara et al., 2000), los estudios sugieren que el consumo de cigarrillo exacerba la progresión de la enfermedad y empeora las tasas de erradicación (Nakamura et al., 2002). Por otro lado, el consumo crónico de cigarrillo pareciera alterar la producción de mucus por parte de la mucosa gástrica, junto con alterar el proceso de restitución de la mucosa gastrointestinal (Li et al., 2014). Sin embargo, algunos investigadores han obtenido resultados opuestos al evaluar el impacto del cigarrillo en modelos animales a corto plazo (Wong et al., 1986), sugiriendo que el efecto depende del modelo de estudio y principalmente del tiempo de exposición.

Por otro lado, el carácter vasoconstrictor y procoagulante del humo de cigarrillo también tiene impacto a nivel gastrointestinal. En este contexto, está demostrado que el consumo crónico de cigarrillo afecta la microcirculación y reduce significativamente el flujo sanguíneo hacia la mucosa gastrointestinal. Particularmente, los estudios demuestran que la nicotina puede inducir la liberación de

vasopresina, la cual favorece la vasoconstricción y agregación plaquetaria, que sumado al efecto de la fracción oxidante en la función endotelial, alteran la irrigación del tejido (Hunsballe *et al.*, 2001).

Con respecto a la inflamación intestinal, el papel del cigarrillo ha sido un foco de gran interés, debido al efecto paradójico observado en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Las enfermedades inflamatorias intestinales comprenden un conjunto de desórdenes cuya característica principal es la presencia de inflamación crónica o recurrente en el tracto gastrointestinal, siendo las dos entidades más importantes, la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). Mientras el consumo de cigarrillo constituye el principal factor ambiental de riesgo para EC, es actualmente el factor epidemiológico más consistentemente asociado a una menor incidencia de CU (Cosnes, 2008). Este papel diferencial aún no ha logrado ser explicado y pareciera no solo depender de las diferencias etiológicas entre ambas patologías, sino también de un impacto sitio-específico, tal como será detallado en esta revisión.

Impacto en EII

Enfermedad inflamatoria Intestinal: diferencias entre EC y CU

Las enfermedades inflamatorias intestinales son desórdenes crónicos que generalmente comienzan en la adultez temprana, acompañados de diarrea recurrente, dolor abdominal y sangre en deposiciones. Si bien en los últimos años ha existido un progreso importante en el conocimiento de estas enfermedades, la etiología aún no ha podido ser definida. Tanto la incidencia de la EC, como de la CU, han aumentado significativamente a nivel mundial, y aún no existe un tratamiento curativo disponible (Cosnes *et al.*, 2011).

Durante las últimas décadas, los investigadores han concluido que los principales componentes responsables de la EII serían los factores genéticos, el ambiente, la microbiota intestinal y la respuesta inmune (de Souza & Fiocchi, 2016). En este contexto, diversos cambios en el estilo de vida, capaces de desregular la microbiota o el sistema inmune, podrían explicar el aumento en la incidencia de estas enfermedades, como por ejemplo, el uso de antibióticos, la dieta occidental y el tabaquismo.

Más allá de diversas características compartidas, ambos desórdenes pueden ser distinguidos por diferencias en las características clínicas, endoscópicas e histológicas (Ordás *et al.*, 2012) y por algunos factores involucrados, como lo es el impacto del cigarrillo. La CU se caracteriza por ser un proceso inflamatorio continuo que

compromete solo la mucosa del segmento distal del intestino, partiendo normalmente desde el recto y expandiéndose hacia el resto del colon (Ordás *et al.*, 2012). A diferencia de esto, la EC puede abarcar desde la boca a la zona perianal, de forma discontinua y transmural. Dependiendo de la localización de la inflamación, la EC se ha dividido tradicionalmente en fenotipo ileal, colónico, ileo-colónico y con lesiones en el tracto gastrointestinal alto, siendo la inflamación ileal la más frecuente (Baumgart & Sandborn, 2012). Si bien la afectación de colon suele ser más sintomática, la inflamación ileal pareciera progresar más rápidamente hacia lesiones transmurales, como fístulas o estenosis (Oberhuber *et al.*, 2000).

La causa precisa de estas enfermedades aun es incierta, sin embargo, pareciera ser que en ambos casos, individuos genéticamente susceptibles tienen desregulada la respuesta inmune de la mucosa a su microbiota intestinal, lo cual desemboca en una inflamación del tracto digestivo. Por lo mismo, en los últimos años las investigaciones han dejado de lado el foco inicial que se había concentrado en la respuesta inmune adaptativa. Sin embargo, es sabido que la respuesta inmune adaptativa es fundamental para perpetuar la inflamación, e interesantemente, su modo de participación diferiría entre ambas entidades. Mientras la EC ha sido clasificada históricamente como un desorden inmunológico con exacerbación del fenotipo Th1/Th17, la CU se caracteriza por una respuesta atípica Th2 (de Souza & Fiocchi, 2016). Por otro lado, diversos estudios han sugerido que la respuesta inmune adaptativa pudiera tener un papel etiológico más importante en CU que en EC. Incluso, algunos estudios han reportado que tanto el daño intestinal como las manifestaciones extraintestinales presentes en los pacientes con CU, podrían deberse a una respuesta inmune adaptativa mediada por anticuerpos contra autoantígenos (Takahashi & Das, 1985).

A diferencia de esto, los pacientes con EC presentan una mayor propensión a desarrollar anticuerpos contra antígenos bacterianos, sugiriendo que en este caso la respuesta humoral pareciera ser más bien el resultado de una alteración a nivel de la barrera de la mucosa y de una mayor interacción con la microbiota intestinal (Man *et al.*, 2011). De hecho, el rol fundamental de la disrupción del epitelio gastrointestinal y de los microorganismos en la patogénesis de la EC, ha sido ampliamente demostrada, tanto en humanos como modelos animales (Man *et al.*, 2011).

Interesantemente, estas aparentes diferencias fisiopatológicas son importantes para tratar de explicar el impacto diferencial del cigarrillo.

Efectos opuestos del cigarrillo en EC y CU: epidemiología

Actualmente ha sido ampliamente aceptado que el consumo de cigarrillo protege contra CU. Un meta-análisis confirmó que el riesgo de desarrollar CU en personas con hábito tabáquico es significativamente menor en comparación al riesgo de personas que nunca han fumado (OR 0.58 [0.45-0.75]) (Mahid et al., 2006). Además, las tasas de hospitalización, recurrencia, necesidad de tratamientos más agresivos y colectomías, son significativamente menores en pacientes fumadores (Cosnes, 2008).

El efecto del consumo de cigarrillo en CU es temporal, ya que el riesgo relativo de desarrollar CU no está disminuido en individuos ex-fumadores. Es más, dejar de fumar aumenta el riesgo de desarrollar CU en comparación a los individuos que nunca han fumado (OR 1.64 [1.36-1.98]) (Calkins, 1989), y aumenta la actividad de la enfermedad (Beaugerie et al., 2001).

Por el contrario, está demostrado que el tabaquismo temprano aumenta significativamente el riesgo de desarrollar EC (OR 2.0 [1.65-2.47]) (Calkins, 1989). Además, los pacientes con EC fumadores presentan un peor curso de la enfermedad y una peor calidad de vida, con mayor riesgo de complicaciones, mayor tasa de hospitalizaciones, peor respuesta a tratamientos y mayor necesidad de intervenciones quirúrgicas (Cosnes et al., 1999). Interesantemente, existe una clara asociación entre el consumo de cigarrillo y la localización de la inflamación en estos pacientes, radicándose particularmente a nivel de íleon (fenotipo ileal) (Brant et al., 2003), lo cual ha sido confirmado en modelos animales (Zuo et al., 2014). En estos pacientes además, las tasas de recurrencia clínica y quirúrgica son significativamente mayores a la de pacientes no fumadores. De hecho, un 70% de los pacientes con EC fumadores que han debido ser sometidos a resección ileal, sufren lesiones macroscópicas en el sitio de la anastomosis al primer año tras la cirugía, en comparación de un 35% de los pacientes no fumadores (Yamamoto & Keighley, 2000).

Al igual que en el caso de la CU, el impacto del consumo de cigarrillo en EC es temporal, y el dejar de fumar mejora el curso de la enfermedad. De hecho, se ha estimado que tras 2 años de dejar de fumar, la actividad de la enfermedad y el requerimiento terapéutico de los ex-fumadores se iguala al de los pacientes que nunca han fumado (Cosnes et al., 2001; Lewis et al., 2007).

Efectos opuestos del cigarrillo en EC y CU: mecanismos propuestos

Los mecanismos por los cuales el cigarrillo puede actuar de forma tan diferente entre ambas entidades es difícil de definir, debido a la gran cantidad de componentes presentes en el humo de cigarrillo

y debido a la gran cantidad de factores que puede estar alterando, incluido la barrera mucosa, la microbiota, el sistema inmune, la microvasculatura, etc. Particularmente llama la atención que pese al efecto deletéreo del cigarrillo en el tracto gastrointestinal, el tabaquismo protege contra CU. En este contexto se han propuesto diversas propiedades farmacológicas para el humo de cigarrillo.

En primer lugar, estudios han demostrado que la nicotina tendría un efecto inmunomodulador mediado por la activación de receptores nicotínicos $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR) en células inmunes, tales como macrófagos y células dendríticas. Específicamente, está demostrado que la estimulación de estos receptores en células inmunes reduce la producción de IL-1 β , IL-2, IL-8 y TNF- α , tanto in vitro como in vivo (Lakhan & Kirchgessner, 2011). Evidencias adicionales sugieren que la activación de los receptores $\alpha 7$ -nAChR es un factor crítico en la función inmunosupresora de células T reguladoras CD4(+) CD25(+), reduciendo la activación de NF- κ B y la producción de IL-2 (Lakhan & Kirchgessner, 2011). Interesantemente, otros estudios han demostrado que este receptor también se expresa en células endoteliales, cuya estimulación reduce la producción de quimioquinas y la expresión de moléculas de adhesión por el endotelio, mecanismo por el cual también podría ayudar a modular la migración leucocitaria y la inflamación (Saeed et al., 2005). Por otro lado, al monóxido de carbono (CO), principal componente de la fase gaseosa del humo de cigarrillo, también se le han atribuido propiedades antiinflamatorias. Está demostrado que el CO es capaz de inhibir la maduración de células dendríticas y de reducir la presentación de antígenos. Además, está reportado que el CO reduce la producción de citoquinas proinflamatorias y la proliferación de linfocitos T efectores, mientras que estimula la secreción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 (Mackern-Oberti et al., 2014). Es más, la exposición a CO ha mostrado generar mejorías en modelos murinos genéticos y químicos de Colitis Ulcerosa (Mackern-Oberti et al., 2014; Sheikh et al., 2011).

En contraposición a estos efectos favorables observados en CU, en la EC ileal prevalecen los efectos negativos del cigarrillo. Considerando que parte del proceso de la EC es el desarrollo de microinfartos multifocales a nivel gastrointestinal, es razonable pensar que el cigarrillo puede agravar la enfermedad al empeorar la función endotelial. Está demostrado que el conjunto de componentes oxidantes y altamente reactivos del cigarrillo pueden amplificar la alteración en la capacidad de vasodilatación de una microvasculatura crónicamente inflamada, resultando en isquemia, ulceraciones y fibrosis (Jaimes et al., 2004). Por otro lado, el daño oxidativo provocado por el consumo de cigarrillo también causa alteraciones a nivel de lípidos, proteínas, DNA e incluso organelos, que eventualmente deberán ser solucionadas mediante un proceso de autofagia, para evitar la muerte celular. Considerando que la

autofagia pareciera ser un proceso indispensable para la respuesta inmune contra patógenos, un requerimiento exhaustivo de autofagia causado por los componentes del cigarrillo, pudiera ayudar a explicar el mayor riesgo a desarrollar EC, especialmente en individuos genéticamente susceptibles (Verschuere et al., 2011). Más aún, el consumo de cigarrillo y particularmente la nicotina, pueden alterar la interacción de la mucosa intestinal con la microbiota por diversos mecanismos. En primer lugar, al reducir la activación de macrófagos, la nicotina puede afectar el clearance bacteriano. Así también, está demostrado que el consumo de cigarrillo altera significativamente la microbiota intestinal, pudiendo favorecer la presencia de patógenos oportunistas, como enterobacterias y algunas especies de bacteroidetes (Biedermann et al., 2014). Un estudio demostró que el impacto del tabaquismo en la microbiota intestinal es temporal, y que a los meses de cesar el consumo, disminuye la abundancia de enterobacterias y bacteroidetes, mientras aumenta la abundancia de algunos firmicutes (Biedermann et al., 2014). Dado que en los últimos diez años ha sido ampliamente aceptado que el desequilibrio en la microbiota intestinal es uno de los principales contribuyentes en la fisiopatología de ambas entidades de EI, el impacto del cigarrillo en la microbiota resulta un tema de particular interés.

Efectos opuestos del cigarrillo en EC y CU ¿diferencias etiológicas o impacto sitio-específico?

Si bien, todos los mecanismos antes mencionados pueden ayudar a explicar el impacto del cigarrillo en la CU y la EC, no logran explicar el efecto diferencial del tabaquismo en la inflamación intestinal. En este contexto, hay tres hipótesis posibles, no excluyentes entre sí, que serán descritas a continuación.

En primer lugar, el impacto diferencial del cigarrillo en EC ileal y CU pudiera depender de las diferencias etiológicas entre ambas entidades. Tal como fue mencionado, en la etiología de la EC pareciera ser crucial la disrupción de la mucosa intestinal y su interacción con una microbiota alterada. En este contexto, un estudio demostró que ratones expuestos a humo de cigarrillo presentan daños a nivel de la barrera de la mucosa de íleon, provocando una mayor permeabilidad a bacterias (Zuo et al., 2014). Así también, es factible que la alteración causada por el cigarrillo en la microbiota intestinal tenga un impacto más significativo en la EC. A diferencia de esto, el sistema inmune adaptativo pareciera jugar un papel más relevante en el desarrollo y progresión de la CU. Por lo mismo, el efecto inmunomodulador sistémico reportado para la nicotina y el CO, pudiera prevalecer en la CU por sobre los impactos deletéreos del cigarrillo en la mucosa intestinal, reportados en EC.

Por otro lado, el impacto diferencial del cigarrillo de acuerdo con la localización de la inflamación, pareciera apuntar a un efecto sitio específico. De hecho, estudios en modelos murinos han demostrado que la exposición al cigarrillo exacerba el daño en intestino delgado (Zuo et al., 2014), mientras que reduce la colitis (Eliakim et al., 2002). Este impacto sitio específico puede depender de una llegada diferencial de los componentes del cigarrillo a los distintos tejidos, o más bien de un mecanismo tejido-dependiente, constituyendo así las dos hipótesis restantes.

Los componentes volátiles del humo son inhalados y rápidamente absorbidos por mucosas y alvéolos, donde alcanzan la circulación. En cambio, un alto porcentaje del material particulado es deglutido, y alcanza grandes concentraciones en saliva y jugos gástricos. En estos últimos, diversos componentes derivados del tabaco de carácter alcalino se concentran debido al pH, ya que no pueden ser absorbidos en su forma ionizada (Lindell et al., 1993). Posteriormente, estos componentes alcanzarán el intestino delgado, donde podrán ser absorbidos a medida que aumenta el pH hacia la zona distal, particularmente en el íleon. Por lo tanto, como segunda hipótesis, el gran impacto del humo de cigarrillo a nivel de la mucosa ileal, puede ser atribuido a la alta exposición de esa zona a los componentes del cigarrillo. De hecho, es posible que la parte distal del intestino grueso se vea mayoritariamente influida por los componentes circulantes, donde tanto el monóxido de carbono como la nicotina pueden modular el perfil inflamatorio y la migración leucocitaria, prevaleciendo el papel inmunomodulador por sobre el impacto en la mucosa. En conjunto a esto, y como tercera hipótesis, el impacto nocivo del cigarrillo en el íleon podría ser atribuido a un efecto tejido-dependiente. En este contexto, son diversos los factores propios del íleon que pueden verse afectados por los componentes del cigarrillo, como por ejemplo, placas de Peyer, células de Paneth y la microbiota específica. Interesantemente, tanto las células inmunes presentes en placas de Peyer, como las células de Paneth, son altamente dependientes del proceso de autofagia, por lo que podrían verse severamente afectadas por los componentes reactivos del cigarrillo. De hecho, un estudio demostró que la exposición de ratones a humo de cigarrillo aumenta significativamente el proceso de autofagia en Placas de Peyer y en el epitelio asociado a estas (Verschuere et al., 2011), pero aún falta por dilucidar el impacto real de este efecto en los pacientes.

En conclusión, son diversos los mecanismos por los cuales el cigarrillo puede afectar la inflamación intestinal, donde posiblemente las tres hipótesis mencionadas no sean excluyentes, sino más bien complementarias. Al tratarse de patologías multifactoriales,

probablemente este factor pueda afectar en diferente magnitud en cada individuo, donde el resultado final estará modulado por componentes genéticos, localización y actividad de la enfermedad, frecuencia del consumo y otros factores ambientales.

Agradecimientos

Trabajo financiado por FONDECYT 1131012 y Beca CONICYT – Doctorado Nacional 21140273. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- Baumgart, D.C., & Sandborn, W.J. (2012). Crohn's disease. *Lancet* **380**, 1590–1605.
- Beaugerie, L., Massot, N., Carbonnel, F., Cattan, S., Gendre, J.P., & Cosnes, J. (2001). Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 2113–2116.
- Biedermann, L., Brülisauer, K., Zeitz, J., Frei, P., Scharl, M., Vavricka, S.R., Fried, M., Loessner, M.J., Rogler, G., & Schuppler, M. (2014). Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm. Bowel Dis.* **20**, 1496–1501.
- Brant, S.R., Picco, M.F., Achkar, J.-P., Bayless, T.M., Kane, S.V., Brzezinski, A., Nouvet, F.J., Bonen, D., Karban, A., Dassopoulos, T., et al. (2003). Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm. Bowel Dis.* **9**, 281–289.
- Brusselle, G.G., Joos, G.F., & Bracke, K.R. (2011). New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* (London, England) **378**, 1015–1026.
- Calafat, A.M., Polzin, G.M., Saylor, J., Richter, P., Ashley, D.L., & Watson, C.H. (2004). Determination of tar, nicotine, and carbon monoxide yields in the mainstream smoke of selected international cigarettes. *Tob. Control* **13**, 45–51.
- Calkins, B.M. (1989). A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* **34**, 1841–1854.
- Cosnes, J. (2008). What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm. Bowel Dis.* **14** Suppl 2, S14–S15.
- Cosnes, J., Carbonnel, F., Carrat, F., Beaugerie, L., Cattan, S., & Gendre, J. (1999). Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **13**, 1403–1411.
- Cosnes, J., Beaugerie, L., Carbonnel, F., & Gendre, J.P. (2001). Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* **120**, 1093–1099.
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **140**, 1785–1794.
- Csordas, A., & Bernhard, D. (2013). The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat. Rev. Cardiol.* **10**, 219–230.
- De Souza, H.S.P., & Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **13**, 13–27.
- Eliakim, R., Fan, Q.X., & Babyatsky, M.W. (2002). Chronic nicotine administration differentially alters jejunal and colonic inflammation in interleukin-10 deficient mice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 607–614.
- Hunsballe, J.M., Rittig, S., Pedersen, E.B., & Djurhuus, J.C. (2001). Smokeless nicotinic stimulation of vasopressin secretion in patients with persisting nocturnal enuresis and controls. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **35**, 117–121.
- Jaimes, E.A., DeMaster, E.G., Tian, R.-X., & Raji, L. (2004). Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **24**, 1031–1036.
- Konturek, S.J., Bielański, W., Płonka, M., Pawlik, T., Pepera, J., Konturek, P.C., Czarniecki, J., Penar, A., & Jedrychowski, W. (2003). Helicobacter pylori, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. *Scand. J. Gastroenterol.* **38**, 923–930.
- Lakhan, S.E., & Kirchgessner, A. (2011). Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. *J. Transl. Med.* **9**, 129.
- Lewis, C.M., Whitwell, S.C.L., Forbes, A., Sanderson, J., Mathew, C.G., & Marteau, T.M. (2007). Estimating risks of common complex diseases across genetic and environmental factors: the example of Crohn disease. *J. Med. Genet.* **44**, 689–694.
- Li, L.F., Chan, R.L.Y., Lu, L., Shen, J., Zhang, L., Wu, W.K.K., Wang, L., Hu, T., Li, M.X., & Cho, C.H. (2014). Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int. J. Mol. Med.* **34**, 372–380.
- Lindell, G., Farnebo, L.O., Chen, D., Nexø, E., Rask Madsen, J., Bukhave, K., & Graffner, H. (1993). Acute effects of smoking during modified sham feeding in duodenal ulcer patients. An analysis of nicotine, acid secretion, gastrin, catecholamines, epidermal growth factor, prostaglandin E2, and bile acids. *Scand. J. Gastroenterol.* **28**, 487–494.

- Mackern-Oberti, J.P., Riquelme, S.A., Llanos, C., Schmidt, C.B., Simon, T., Anegón, I., Jara, E., Riedel, C.A., Bueno, S.M., & Kalergis, A.M. (2014). Heme oxygenase-1 as a target for the design of gene and pharmaceutical therapies for autoimmune diseases. *Curr. Gene Ther.* **14**, 218–235.
- Mahid, S.S., Minor, K.S., Soto, R.E., Hornung, C.A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* **81**, 1462–1471.
- Man, S.M., Kaakoush, N.O., & Mitchell, H.M. (2011). The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 152–168.
- Marcilla, A., Martínez, I., Berenguer, D., Gómez-Siurana, A., & Beltrán, M.I. (2012). Comparative study of the main characteristics and composition of the mainstream smoke of ten cigarette brands sold in Spain. *Food Chem. Toxicol.* **50**, 1317–1333.
- Nakamura, M., Haruma, K., Kamada, T., Mihara, M., Yoshihara, M., Sumioka, M., Fukuhara, T., & Chayama, K. (2002). Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-positive subjects. *Dig. Dis. Sci.* **47**, 675–681.
- Oberhuber, G., Stangl, P.C., Vogelsang, H., Schober, E., Herbst, F., & Gasche, C. (2000). Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. *Virchows Arch.* **437**, 293–297.
- Ogihara, A., Kikuchi, S., Hasegawa, A., Kurosawa, M., Miki, K., Kaneko, E., & Mizukoshi, H. (2000). Relationship between *Helicobacter pylori* infection and smoking and drinking habits. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 271–276.
- Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D.C., & Sandborn, W.J. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)* **380**, 1606–1619.
- Organización Mundial de la Salud (2015). OMS | Tabaco (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/es/>).
- Saeed, R.W., Varma, S., Peng-Nemeroff, T., Sherry, B., Balakhaneh, D., Huston, J., Tracey, K.J., Al-Abed, Y., & Metz, C.N. (2005). Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J. Exp. Med.* **201**, 1113–1123.
- Sheikh, S.Z., Hegazi, R.A., Kobayashi, T., Onyiah, J.C., Russo, S.M., Matsuoka, K., Sepulveda, A.R., Li, F., Otterbein, L.E., & Plevy, S.E. (2011). An anti-inflammatory role for carbon monoxide and heme oxygenase-1 in chronic Th2-mediated murine colitis. *J. Immunol.* **186**, 5506–5513.
- Takahashi, F., & Das, K.M. (1985). Isolation and characterization of a colonic autoantigen specifically recognized by colon tissue-bound immunoglobulin G from idiopathic ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* **76**, 311–318.
- Verschuere, S., Bracke, K.R., Demoor, T., Plantinga, M., Verbrugghe, P., Ferdinande, L., Lambrecht, B.N., Brusselle, G.G.G., & Cuvelier, C.A. (2011). Cigarette smoking alters epithelial apoptosis and immune composition in murine GALT. *Lab. Invest.* **91**, 1056–1067.
- Wong, S.H., Ogle, C.W., & Cho, C.H. (1986). The influence of chronic or acute nicotine pretreatment on ethanol-induced gastric ulceration in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **38**, 537–540.
- Wu, W.K.K., & Cho, C.H. (2004). The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J. Pharmacol. Sci.* **94**, 348–358.
- Yamamoto, T., & Keighley, M.R. (2000). Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *Br. J. Surg.* **87**, 398–404.
- Yu, K.-N., Kim, H.-J., Kim, S., Dawaadamdin, O., Lee, A.-Y., Hong, S.-H., Chang, S.-H., Choi, S.-J., Shim, S.-M., Lee, K., *et al.* (2016). Cigarette Smoking Condensate Disrupts Endoplasmic Reticulum-Golgi Network Homeostasis Through GOLPH3 Expression in Normal Lung Epithelial Cells. *Nicotine Tob. Res.* **18**, 1877–1885.
- Zuo, L., Li, Y., Wang, H., Wu, R., Zhu, W., Zhang, W., Cao, L., Gu, L., Gong, J., Li, N., *et al.* (2014). Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *J. Crohns. Colitis* **8**, 1710–1722.
- Van Zyl-Smit, R.N., Brunet, L., Pai, M., & Yew, W.-W. (2010). The convergence of the global smoking, COPD, tuberculosis, HIV, and respiratory infection epidemics. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **24**, 693–703.

Antipsicóticos de primera y segunda generación en esquizofrenia: eficacia, efectividad y efecto de la dosis utilizada

Melina Vogel¹, Felipe León¹, Rafael Torres¹, y Nicolas A. Crossley^{*1,2}

Resumen: Después de varias décadas de desarrollo de los fármacos antipsicóticos, la esquizofrenia sigue siendo en gran medida una enfermedad crónica con muchos pacientes que experimentan una mala calidad de vida. En este contexto, la aparición de los llamados antipsicóticos de segunda generación fue recibida con gran entusiasmo. Los clínicos esperaban que los nuevos antipsicóticos causaran no solamente menos efectos secundarios motores que los más antiguos, tal como la clorpromazina, sino también que mejoraran los síntomas y la funcionalidad general de los pacientes. Este artículo, de carácter narrativo, revisa cómo inicialmente la evidencia de un gran número de ensayos controlados aleatorios pareció favorecer muchas de estas suposiciones. Esta visión, sin embargo, no era universal, y algunos investigadores destacaron el potencial efecto del diseño de los estudios en los resultados. Un aspecto importante dice relación con la dosis utilizada de antipsicóticos de primera generación, siendo aquellos ensayos que usaron mayores dosis los que apoyaron el uso de antipsicóticos de segunda generación. Esta controversia se resolvió después de la publicación de tres estudios a gran escala, que incluían pacientes menos seleccionados y que enfocaban los resultados a largo plazo en un entorno clínico más “típico”, los cuales no encontraron diferencias significativas entre los dos tipos de antipsicóticos. Desde entonces, las discusiones sobre la elección de los antipsicóticos han girado en torno a otros factores tales como los efectos secundarios, más que en su capacidad para controlar los síntomas.

Palabras clave: *antipsicóticos atípicos; antipsicóticos típicos; esquizofrenia; efectos secundarios extrapiramidales.*

Abstract: After several decades of antipsychotic medication development, schizophrenia has largely remained a chronic disease with many patients experiencing poor quality of life. In this context, the appearance of so-called second generation antipsychotics was received with great enthusiasm. Clinicians hoped that the new antipsychotics would not only cause less motor side effects than older ones such as Chlorpromazine, but also improve patients' symptoms and overall functioning. In this narrative article we review how initially the evidence of a large number of randomized controlled trials appeared to favour many of these claims. This view was not universal though, and some researchers highlighted the potential effect of some design aspects of the trials in the results. A particular concern related to the dose of first generation antipsychotic used, with trials favouring second generation frequently using higher doses. This controversy was resolved after the publication of three large studies, including less selected patients and looking at longer-term outcomes in a more “typical” clinical setting, which failed to find significant differences between the two types of antipsychotics. Since then, discussions about the choice of antipsychotic revolve more around other factors such as side-effects than their capacity to control symptoms.

Keywords: *atypical antipsychotics; typical antipsychotics; schizophrenia; extrapyramidal side effects.*

Fecha de envío: 9 de diciembre de 2016 - Fecha de aceptación: 27 de marzo de 2017

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y se encuentra dentro de las diez principales causas de discapacidad en personas jóvenes. Aunque se dispone de tratamiento antipsicótico eficaz para un episodio agudo desde los 50, los pacientes experimentan altas

tasas de recaída incluso después de su primer episodio y menos de la mitad experimenta mejoría clínica significativa a 5 años de seguimiento. La clorpromazina y los otros llamados antipsicóticos de primera generación (FGA, del inglés *first generation antipsychotics*, véase Tabla 1) son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la psicosis (delirios, alucinaciones y trastornos

(1) Departamento de Psiquiatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Institute of Psychiatry, King's College, Londres, Reino Unido

*Autor de correspondencia: melina.vogel@gmail.com



del pensamiento). Sin embargo, son menos eficaces en abordar los síntomas negativos (“síntomas deficitarios”, tales como apatía, embotamiento emocional o anhedonia) o alteraciones cognitivas asociadas con la psicosis. Los efectos adversos son comunes, particularmente los síntomas motores. Estos pueden ser agudos, tales como reacciones distónicas o parkinsonismo, o crónicos, los cuales no responden al retiro del antipsicótico, como la diskinesia tardía. Un nuevo medicamento que controle todos estos síntomas sería muy bien recibido.

El primero de la nueva generación de antipsicóticos, la clozapina, fue desarrollado e introducido en el mercado en la década de los 70. De manera similar a otros antipsicóticos de esta generación, es eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos, pero no causa alteraciones motoras. Desafortunadamente, la aparición de agranulocitosis en algunos pacientes limitó su uso generalizado, pero motivó el desarrollo farmacológico de otros antipsicóticos que no causaban efectos secundarios motores, denominados antipsicóticos atípicos o antipsicóticos de segunda generación (SGA, del inglés *second generation antipsychotics*). En los 90s se desarrollaron varios SGA (ver Tabla 1), y después de varios ensayos controlados randomizados favorables, se comenzaron a recomendar como tratamiento de primera línea en psicosis. Sin embargo, algunos reparos sobre la dosis adecuada de FGA utilizada en estudios clínicos, y en particular, los resultados de varios ensayos importantes de efectividad plantearon dudas sobre esta

afirmación. En este artículo revisaremos de forma narrativa la evidencia actual comparando FGA y SGA, centrándonos en la evidencia de los ensayos de eficacia y efectividad, sus efectos secundarios, y su uso para el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos.

Ensayos de eficacia

Los ensayos clínicos controlados aleatorios y los metaanálisis de estos se encuentran en la cúspide de la pirámide de evidencia de calidad para las intervenciones terapéuticas (Sackett, 1989). La aleatorización asegura que las variables confundentes sean distribuidas equitativamente entre los grupos comparados, mientras que otros sesgos, como el sesgo del experimentador, se reduzcan al mínimo por otras características del diseño del estudio, como el enmascaramiento (ciego). Dentro de los ensayos aleatorios, se describe en la literatura el “ensayo de eficacia”, el cual es bastante cuidadoso al controlar todas las variables confundentes. Usualmente, incluyen un grupo altamente seleccionado de pacientes sin enfermedades concomitantes, y por lo general, proyectan los resultados dentro de un corto tiempo, evitando altos índices de abandono o la posibilidad de que otros factores comiencen a influir en los resultados. Aunque son muy eficaces en aislar el “efecto real” de la intervención, algunos investigadores han planteado dudas sobre la utilidad clínica de las intervenciones que funcionan para un grupo seleccionado de pacientes en ambientes controlados (Wells, 1999).

Tabla 1: Antipsicóticos de primera y segunda generación.

FGA	SGA
<p>Fenotiazinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Piperidina en cadena lateral: mesoridazina, piperacetazina, pipoptiazina, propericiazina, sulfuridazina, tioridazina. - Piperazina en cadena lateral: flufenazina, acetofenazina, butaperazina, dixirazina, perazina, perfenazina, proclorperazina, tiopropazato, tioproperazina, trifluoperazina. - Cadena lateral alifática: clorpromazina, clorproetazina, ciamemazina, levomepromazina, promazina, triflupromazina. <p>Butirofenonas: haloperidol, benperidol, blonanserina, bromperidol, droperidol, fluanisona, melperona, moperona, pipamperona, timiperona, trifluoperidol.</p> <p>Tioxantenos: tiotixeno, clorprotixeno, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol.</p> <p>Dihidroindolonas: molindona, oxipertina.</p> <p>Dibenzoxazepinas: loxapina, clotiapina.</p> <p>Difenilbutilpiperidinas: pimozida, fluspirileno, penfluridol.</p> <p>Benzamidas: sulpiride, nemonapride, sultopride, tiapride.</p> <p>Iminodibenzilos: clocapramina, mosapramina.</p>	<p>Aripiprazol</p> <p>Amisulprida</p> <p>Asenapina</p> <p>Clozapina</p> <p>lloperidona</p> <p>Lurasidona</p> <p>Olanzapina</p> <p>Paliperidona</p> <p>Quetiapina</p> <p>Risperidona</p> <p>Sertindol</p> <p>Ziprasidona</p> <p>Zotepina</p>

La mayoría de los SGA fueron inicialmente comparados con los FGA en ensayos clínicos controlados aleatorios de eficacia. Típicamente, los estudios incluían pacientes con esquizofrenia sin comorbilidad, tal como dependencia de drogas. Están diseñados para ver la respuesta de los pacientes a los fármacos estudiados en 4 a 6 semanas, siendo los cambios en las escalas de síntomas el principal resultado a evaluar. Los resúmenes de los ensayos de eficacia sostienen que a corto plazo los síntomas son mejor controlados por los SGA. Por ejemplo, en el estudio de Geddes *et al.* (2000), se revisaron 52 ensayos clínicos controlados aleatorios (RCT, del inglés *randomized controlled trials*), y se distribuyeron independientemente los ensayos que comparaban amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y sertindol con un FGA. Ellos encontraron que los SGA eran mejores en controlar síntomas que los FGA, pero su conclusión venía con una advertencia debido a la heterogeneidad significativa de los estudios incluidos (ver más abajo). Del mismo modo, Davis *et al.* (2003) revisaron 124 ensayos controlados aleatorios, y encontraron una ventaja significativa para clozapina, amisulprida, risperidona y olanzapina en comparación con los FGA, con un tamaño del efecto (*d* de Cohen) que iba desde 0,49 para clozapina a 0,21 para olanzapina. Los autores también observaron una alta heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos.

Aunque estos dos metaanálisis relevantes mostraron una ventaja inicial de los SGA, difirieron en sus análisis de la heterogeneidad de los estudios incluidos, y sus conclusiones posteriores. Geddes *et al.*, (2000) demostraron en una metaregresión que el tamaño del efecto que favorecía a los SGA sobre los FGA se correlacionaba con la dosis de FGA utilizada: los estudios que usaban altas dosis de FGA fueron significativamente peores que los SGA, pero no los que utilizaban dosis más bajas (Geddes *et al.*, 2000). Un tercer metaanálisis por Hartling *et al.* (2012), en una revisión sistemática que comparó 114 estudios, principalmente RCT, concluye que no puede establecerse cuál grupo de antipsicóticos tiene mayores beneficios, debido a la falta de diferencias clínicas importantes y a las variaciones en las evaluaciones de los resultados de los estudios incluidos.

Varias líneas de evidencia apoyan la idea de usar dosis bajas de FGA. Un estudio demostró que dosis bajas son al menos tan efectivas en el tratamiento de los síntomas positivos como dosis mayores, con menos efectos secundarios (Oosthuizen *et al.*, 2004). Estudios con PET han demostrado ocupación significativa de los receptores dopaminérgicos D2 a dosis bajas de estos antipsicóticos (Kapur *et al.*, 1996).

Existen varias hipótesis para entender la relación entre dosis del FGA usado como comparador y la ventaja de los SGA. Por ejemplo, el parkinsonismo podría ser clasificado como un aumento de

síntomas negativos, o los pacientes podrían dejar de tomar los FGA por los efectos secundarios graves a dosis altas. Varios investigadores trataron de abordar este tema en otros análisis. Leucht *et al.* (2003) se enfocaron en los antipsicóticos de baja potencia, en un intento por descartar que el aumento del efecto de los SGA fuese debido a que son mejor tolerados que los FGA (Leucht *et al.*, 2003). De hecho, se encontró que los SGA fueron superiores a los FGA en controlar los síntomas, sin causar tantos efectos secundarios como los FGA de alta potencia a dosis más altas. Sin embargo, en una carta de respuesta a este artículo, Geddes *et al.* (2003) describieron encontrar una meta regresión significativa en estos datos (Geddes *et al.*, 2003). Esta relación entre la dosis de FGA y el tamaño del efecto (favoreciendo a los SGA) también está presente en los estudios que incluyen solo a pacientes con un primer episodio, aunque a un nivel de tendencia (Crossley *et al.*, 2010). De hecho, este metaanálisis no logró encontrar ventajas significativas de SGA sobre FGA en el control de síntomas, lo que podría explicarse por las dosis más bajas de FGA usadas habitualmente en poblaciones con un primer episodio.

Otros autores han propuesto otras hipótesis para explicar esta heterogeneidad. Davis *et al.* (2003) reportó no encontrar un efecto significativo de la dosis de comparación, y más bien lo explicó por las diferencias en la eficacia en el grupo de los SGA (Davis *et al.*, 2003). Un meta análisis posterior (Leucht *et al.*, 2009) incluyendo 150 RCT replicó estos hallazgos. Esto les ha llevado a poner en duda la validez de considerar todos los SGA (al igual que los FGA) como un grupo homogéneo. En una revisión de 212 artículos, este mismo autor señala que los antipsicóticos difieren considerablemente en sus efectos secundarios, con diferencias importantes en la eficacia (Leucht *et al.*, 2013). Aquí se obtuvo una razón de odds comparados con placebo de causas de abandono, desde el mejor fármaco amisulpride (0,43) al peor fármaco haloperidol (0,80); síntomas extrapiramidales, clozapina (0,30) a haloperidol (4,76); sedación, amisulpride (1,42) a clozapina (8,82); además de diferencias de media estandarizada comparada con placebo de: aumento de peso, desde el mejor fármaco haloperidol (0,09) al peor fármaco olanzapina (0,74); hiperprolactinemia, aripiprazol (0,22) a paliperidona (1,30); prolongación del QT, lurasidona (0,10) a sertindol (0,9). Otra revisión que compara el uso de amisulpride tanto en esquizofrenia paranoide como en esquizofrenia desorganizada, concluye que es útil en ambos tipos, pero la disminución de los síntomas es menos pronunciada en esta última (Corves *et al.*, 2014). En la esquizofrenia resistente al tratamiento, se ha visto que no existe evidencia suficiente para saber cuál antipsicótico es más eficaz, y que varios RTC aportan alguna evidencia sobre la superioridad de la clozapina comparada con otros SGA (Andrade *et al.*, 2016; Samara *et al.*, 2016).

Otro factor confundente mencionado en la literatura, y que genera opiniones divergentes, se refiere a la fuente de financiamiento del estudio y un posible conflicto de interés: la mayoría de los RCT que comparan SGA con FGA han sido financiados por las compañías farmacéuticas que prueban algún nuevo compuesto. Esto se ha abordado empíricamente por al menos un estudio, el cual no encontró un efecto significativo del financiamiento en los resultados (Davis *et al.*, 2008).

Los estudios de eficacia no solo evalúan las puntuaciones de los síntomas generales como se discutió anteriormente, sino que también miden el impacto del tratamiento en otras dimensiones, tales como síntomas negativos. Los metaanálisis de estos estudios apoyan la idea que los SGA son más efectivos que los FGA en el manejo de los síntomas negativos (Leucht *et al.*, 2009), aunque la dosis de comparación se ha considerado como un factor confundente importante, como se discutió anteriormente. Los estudios también abordan el impacto de los SGA en el tratamiento de los síntomas cognitivos en esquizofrenia, también apoyando el efecto beneficioso de los SGA sobre los FGA (Keefe *et al.*, 1999), pero con el confundente de la dosis de comparación de los FGA (Knowles *et al.*, 2010). Un metaanálisis sobre efectos cognitivos de SGA en

pacientes con esquizofrenia (Nielsen *et al.*, 2015) mostró disminución de la memoria de trabajo verbal con el uso de clozapina, olanzapina, quetiapina y FGA comparados con ziprasidona; un efecto positivo en las funciones ejecutivas de sertindol comparado con clozapina, olanzapina, ziprasidona y FGA, y efectos positivos de clozapina y olanzapina en la fluencia verbal.

Ensayos de efectividad

En los últimos años el costo de los nuevos antipsicóticos (SGA) ha disminuido sustancialmente. Sin embargo, siguen siendo más caros que los FGA, aunque esto podría cambiar con la introducción de compuestos genéricos en un futuro. Teniendo en cuenta el significativo impacto económico de un medicamento costoso para una enfermedad que requiere tratamiento durante años, los resultados de los ensayos de eficacia discutidos anteriormente no han proporcionado un argumento definitivo que respalde su uso. Un punto importante se origina a partir de las limitaciones de los ensayos de eficacia, incluso si aceptamos que los SGA son más efectivos que los FGA, esto no necesariamente se traduce en un beneficio en la labor clínica diaria.

Tabla 2: Resumen de estudios de efectividad que comparan antipsicóticos de primera y segunda generación.

CATIE: Clinical Antipsychotic Trial of Effectiveness; CutLASS: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study; EUFEST: European First Episode Schizophrenia Trial; RCT: randomized-controlled trial; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition; RCT: randomized controlled trial.

Estudio	n	Duración (meses)	Población estudiada	Diseño	FGA estudiado	SGA estudiado	Medición primaria resultados	Resultados
CATIE (Lieberman <i>et al.</i> , 2005)	1493	18	Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM IV (18 a 65 años de edad)	Multicéntrico; RCT doble ciego	Perfenazina	Olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona	Abandono de tratamiento por cualquier causa	El 74% de los pacientes abandonaron la medicación antes de los 18 meses debido a la falta de eficacia o efectos secundarios intolerables. No hubo diferencias entre perfenazina y SGA como grupo. Olanzapina fue superior a otros SGA, pero se relacionó con mayor aumento de peso y otras alteraciones metabólicas.
CutLASS (Jones <i>et al.</i> , 2006)	277	12	Trastorno del espectro de esquizofrenia (18 a 65 años de edad), que requieran de cambio de antipsicótico de acuerdo a tratante	Multicéntrico; RCT ciego del evaluador	El tratante podía escoger de una amplia variedad (sulpiride fue el más elegido)	Risperidona, olanzapina, amisulpiride, zotepina, quetiapina	Escala de calidad de vida (QLS, del inglés <i>quality of life scale</i>)	Sin diferencias entre ambos grupos.
EUFEST (Kahn <i>et al.</i> , 2008)	498	12	Diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia (inicio menor a 2 años); 18 a 40 años de edad	Multicéntrico; RCT abierto	Haloperidol	Amisulpiride, olanzapina, quetiapina, ziprasidona	Abandono de tratamiento por cualquier causa	Pacientes con SGA tuvieron tasas de abandono más bajas que con haloperidol, pero esto no significó un mejor control de síntomas o una disminución de hospitalizaciones.

En este contexto, se necesitan los ensayos de efectividad, ensayos controlados aleatorios amplios dispuestos en condiciones de "vida real", que incluyen pacientes que podrían tener comorbilidades, y que evalúan resultados que se consideran más de acuerdo con las expectativas de los pacientes y sus familias sobre lo que un fármaco debe hacer. Los resultados por lo general incluyen tasas de recaída, ingresos hospitalarios y calidad de vida, los cuales requieren un seguimiento más prolongado. Tres de estos ensayos han sido publicados hasta la fecha (Tabla 2).

Los resultados generales de estos estudios fueron sorprendentes teniendo en cuenta los meta-análisis de ensayos de eficacia (Lewis *et al.*, 2009), pero tranquilizadamente consistentes entre estos. Las ventajas potenciales observadas en los ensayos clínicos controlados a corto plazo dirigidos al control de síntomas desaparecieron con seguimientos más largos y mediciones de parámetros tales como tasas de abandono o calidad de vida (ver tabla 2 para un resumen de los resultados principales). Los fármacos antipsicóticos comenzaron a considerarse equivalentes en términos de su manejo global del trastorno.

Los resultados de estos estudios de efectividad también ayudaron a resolver la cuestión de la potencial costo-efectividad de los SGA. Como se mencionó anteriormente, estos medicamentos son más caros que los antipsicóticos más antiguos, pero durante gran parte de la década de los 90 se mantuvo la idea de que los costos iniciales serían compensados por menores costos sanitarios directos e indirectos posteriores (tales como menores índices de ingresos, menor carga para los cuidadores y la reintegración de los pacientes al mundo laboral). De hecho, los estudios iniciales sugirieron que los SGA eran costo-efectivos, aunque también se observaron varios potenciales obstáculos en estos ensayos. Como era de esperar, a partir de la falta de beneficio clínico observado con los medicamentos más caros, los análisis de costo del CATIE (Rosenheck *et al.*, 2006) y CutLASS (Davies *et al.*, 2007) no respaldaron la idea de una costo-efectividad de la SGA. Es más, sugirieron lo contrario.

Estos estudios también dieron luces sobre la supuesta superioridad de los SGA sobre los FGA en el control de otros tipos de síntomas, además de los positivos. Por ejemplo, el estudio CutLASS (Jones *et al.*, 2006) informó que no hubo diferencias significativas en los síntomas negativos entre los dos grupos de fármacos. El análisis secundario del estudio EUFEST buscó síntomas negativos persistentes en sus pacientes (Galderisi *et al.*, 2012), el no difirió entre los dos grupos de medicamentos. El estudio CATIE encontró una leve mejoría en la cognición a los dos meses de iniciado el tratamiento en ambos grupos de antipsicóticos. Más sorprendentemente, también se reportó una ventaja significativamente mayor a los 18 meses para el FGA perfenazina (Keefe *et al.*, 2007).

En el estudio EUFEST, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos se asoció con una mejoría moderada en la cognición, sin diferencias entre el tratamiento con haloperidol y los SGA (Davidson *et al.*, 2009). En resumen, los resultados de los ensayos de efectividad no demuestran una superioridad actual de los SGA en el control de otras dimensiones de síntomas. En este mismo sentido, Vanasse *et al.* (2016) en una cohorte retrospectiva de pacientes con esquizofrenia que usó información a partir de base de datos de sistema asegurador de salud, concluyó que tanto el uso de quetiapina (en dosis de hasta 200 mg día) como el no usar antipsicóticos se asoció a un mayor riesgo de presentar problemas de salud física y mental. Este mismo estudio concluye que con el uso de quetiapina se presentaron más problemas de salud mental y física que con FGA, si bien se utilizaron dosis subóptimas de la primera, mientras que clozapina y olanzapina tuvieron mejores resultados que FGA; además, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona mostraron menor riesgo de cambio o abandono de tratamiento, en comparación con FGA.

Respecto a calidad de vida, Gründer *et al.* (2016), en un estudio multicéntrico doble ciego aleatorio, mostraron que la calidad de vida se veía mejorada en pacientes con esquizofrenia que usaron SGA comparados con los que usaron FGA, cuando el tratamiento se elegía de manera individualizada. Señalan, sin embargo, que esta ventaja debería ser analizada en conjunto con los potenciales efectos metabólicos secundarios de los SGA.

Balance de efectos secundarios

Como se ha mencionado anteriormente, la evidencia actual de ensayos de efectividad no ha apoyado la idea de que los SGA sean mejores que los FGA en el control de los síntomas. En este contexto, las decisiones sobre qué fármaco utilizar se basan más en la evaluación de otros factores, uno de ellos muy importante son los efectos secundarios.

Los SGA fueron descritos inicialmente por su falta de efectos secundarios extrapiramidales. De hecho, los meta análisis de ensayos de eficacia apoyaron esta afirmación (Geddes *et al.*, 2000; Crossley *et al.*, 2010), aunque los efectos no fueron tan claros cuando los SGA se compararon con los FGA de baja potencia (Leucht *et al.*, 2003). Un cuadro similar surge de los ensayos de efectividad: el estudio que utiliza el FGA de alta potencia haloperidol EUFEST (Kahn *et al.*, 2008) mostró que un número significativamente mayor de pacientes tratados con éste experimentó síntomas extrapiramidales; CutLASS y el estudio CATIE, donde los FGA utilizados fueron el FGA menos potente sulpirida y perfenazina, respectivamente, no encontraron diferencias (Peluso *et al.*, 2012; Miller *et al.*, 2008). Pero

esta heterogeneidad no se limita a la clase de antipsicóticos más antiguos. Existen diferencias dentro de los SGA en términos de la cantidad de efectos secundarios extrapiramidales que podrían causar. Por ejemplo, la risperidona se relaciona con un mayor uso de medicación antiparkinsoniana que la clozapina, olanzapina, quetiapina y ziprasidona; ziprasidona más que olanzapina y quetiapina; mientras que la zotepina más que clozapina (Rummel-Kluge *et al.*, 2010). La elección cuidadosa de un SGA sigue pareciendo una medida apropiada para alguien con alto riesgo de efectos secundarios extrapiramidales.

Así como los efectos secundarios motores se asocian con los FGA, los efectos secundarios metabólicos están relacionados con los SGA. Sin embargo, también hay cierta heterogeneidad dentro de este grupo de fármacos. Por ejemplo, olanzapina y clozapina tienen el mayor riesgo de inducir aumento de peso (Klemp *et al.*, 2011). La olanzapina también causa más incremento de colesterol y glucosa que otros SGA (Rummel-Kluge *et al.*, 2010). Estos resultados deben ponerse en el contexto de que los pacientes con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de mortalidad que no ha cambiado a lo largo de los años, relacionado en parte a su alto riesgo de enfermedades coronarias debido a la acumulación de factores de riesgo como el sedentarismo, altos niveles de tabaquismo y alta prevalencia de diabetes mellitus (Jin *et al.*, 2011). Los medicamentos que aumentan aún más este riesgo, tal como se demostró para olanzapina en el CATIE (Daumit *et al.*, 2008), deben evitarse dentro de lo posible. Sin embargo, los FGA no son una opción del todo segura para que estos efectos no aparezcan; algunos antipsicóticos, en particular los FGA de potencia baja, como la clorpromazina, pueden causar aumento de peso significativo (Adams *et al.*, 2007). Es rol del clínico en conjunto con el paciente el poder equilibrar todos estos efectos secundarios.

Conclusiones y perspectivas futuras

Como puede verse en el presente documento, el panorama que surge a partir de la evidencia actual apoya la idea de que tanto los FGA como los SGA son efectivos en el tratamiento de los síntomas psicóticos. Los nuevos antipsicóticos, desafortunadamente, no han cumplido con todas las expectativas esperadas, y también poseen efectos secundarios relevantes, tales como los efectos metabólicos. Esto no significa en absoluto que no deban utilizarse. Por el contrario, siguen siendo una opción terapéutica válida y eficaz, sobre todo, para aquellos pacientes en los que se desea evitar los efectos motores secundarios. Sin embargo, como se refleja en una serie de pautas actuales, la elección del antipsicótico no necesariamente debe estar restringido solamente a estos síntomas, un FGA a dosis bajas podría ser una alternativa a tener en cuenta (National Insti-

tute for Health and Care Excellence, 2014). Sugerimos que, a fin de cuentas, las decisiones de tratamiento deben hacerse después de una discusión informada con el paciente, haciendo especial hincapié en los diferentes efectos adversos de cada fármaco.

En cuanto a nuestra realidad local, la guía GES esquizofrenia menciona que los SGA son al menos igualmente efectivos que los FGA, y que no hay acuerdo sobre ventajas o desventajas y la costo-efectividad comparativa entre ambos grupos.

Dentro de los desafíos a futuro en el tratamiento de la esquizofrenia, el manejo de los síntomas negativos y cognitivos representan un aspecto muy relevante a continuar investigando, así como también el control de la esquizofrenia resistente. Sería deseable contar con la evidencia suficiente para indicar antipsicóticos principalmente en base a sus efectos clínicos sobre los síntomas, más que en sus potenciales efectos secundarios.

Referencias

- Andrade, C. (2016). "Antipsychotic drugs in schizophrenia: relative effects in patients with and without treatment resistance." *J Clin Psychiatry* 2016; **77** (12): e1656- e1660. doi: 10.4088/JCP.16f11328
- Corves, C., Engel, R.R., Davis, J. & Leucht, S. (2014). "Do patients with paranoid and disorganized schizophrenia respond differently to antipsychotics drugs?" *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**: 40-45. doi: 10.1111/acps.12231
- Crossley, N. A., Constante, M., McGuire, P. & Power, P. (2010). "Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis." *Br J Psychiatry* **196** (6): 434-439. doi: 10.1192/bjp.bp.109.066217
- Daumit, G. L., Goff, D.C., Meyer, J.M., Davis, V.G., Nasrallah, H.A., McEvoy, J.P., Rosenheck, R., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Stroup, T.S. & Lieberman, J.A. (2008). "Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study." *Schizophr Res* **105**(1-3): 175-187. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.006
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W.W., Keefe, R.S., Boter, H., Keet, I.P., Prelicpceanu, D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindfors, N., Riecher-Rossler, A. & Kahn, R.S. (2009). "Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST)." *Am J Psychiatry* **166** (6): 675-682. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08060806

- Davies, L. M., Lewis, S., Jones, P.B., Barnes, T.R., Gaughran, F., Hayhurst K., Markwick, A., Lloyd H. & C. U. team (2007). "Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy." *Br J Psychiatry* **191**: 14-22.
- Davis, J. M., Chen N. & Glick, I.D. (2003). "A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics." *Arch Gen Psychiatry* **60** (6): 553-564. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.553
- Davis, J. M., Chen, N. & Glick, I.D. (2008). "Issues that may determine the outcome of antipsychotic trials: industry sponsorship and extrapyramidal side effect." *Neuropsychopharmacology* **33** (5): 971-975. doi:10.1038/sj.npp.1301493
- Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Wolfgang Fleischhacker, W., Kahn, R.S. & G. For The Eufest Study (2013). "Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial." *Eur Neuropsychopharmacol* **23** (3): 196-204. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.019
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P. & Bebbington, P. (2000). "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis." *BMJ* **321** (7273): 1371-1376.
- Geddes, J., Harrison, P. & Freemantle, N. (2003). "New generation versus conventional antipsychotics." *Lancet* **362** (9381): 404; author reply 404-405. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14035-4
- Gründer, G., Heinze, M., Cordes, J., Mühlbauer, B., Juckel, G., Schulz, C., Rütther, E., Timm, J. & NeSSy Study Group (2016). "Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study." *Lancet Psychiatry* 2016; **3**: 717-729. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00085-7
- Guía Clínica *Para el tratamiento de personas desde primer episodio de esquizofrenia*. Serie guías clínicas MINSAL 2009, en www.minsal.cl
- Hartling, L., Abou-Setta, A., Dursun, S., Mousavi, S., Pasichnyk, D. & Newton, A. (2012). "Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications. A systematic review and meta-analysis." *Ann Intern Med*. 2012; **157**:498-511. doi: 10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525
- Jin, H., Folsom, D., Sasaki, A., Mudaliar, S., Henry, R., Torres, M., Golshan, S., Glorioso, D.K. & Jeste, D. (2011). "Increased Framingham 10-year risk of coronary heart disease in middle-aged and older patients with psychotic symptoms." *Schizophr Res* **125** (2-3): 295-299. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.029
- Jones Pb, B. T. E. (2006). "Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (cutlass 1)." *Arch Gen Psychiatry* **63** (10): 1079-1087. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1079
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W.W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I.P.M., Gheorghe, M.D., Rybakowski, J.K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., López-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A. & Grobbee, D.E. (2008). "Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial." *Lancet* **371** (9618): 1085- 1097. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9
- Kapur, S., G. Remington, C. Jones, A. Wilson, J. DaSilva, S. Houle & R. Zipursky (1996). "High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study." *Am J Psychiatry* **153** (7): 948-950. DOI: 10.1176/ajp.153.7.948
- Keefe, R. S., Bilder, R.M., Davis, S.M., Harvey, P.D., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Capuano, G., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Davis, C.E., Hsiao, J.K. & Lieberman, J.A. (2007). "Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial." *Arch Gen Psychiatry* **64** (6): 633-647. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.633
- Keefe, R. S., Silva, S.G., Perkins, D.O. & Lieberman, J.A. (1999). "The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis." *Schizophr Bull* **25** (2): 201-222. doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033374
- Klemp, M., Tvette, I.F., Skomedal, T., Gaasemyr, J., Natvig, B. & Aursnes, I. (2011). "A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo." *J Clin Psychopharmacol*. **31** (6): 698-704. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823657d9
- Knowles, E. E., David, A.S. & Reichenberg, A. (2010). "Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence." *Am J Psychiatry* **167** (7): 828-835. doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070937
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G. & Davis, J. (2013). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotics drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis." *Lancet* 2013; **14**: 382: 951-962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3

- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C. & Davis, J.M. (2009). "Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis." *Lancet* **373** (9657): 31-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
- Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J. & Kissling, W. (2003). "New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* **361** (9369): 1581-1589. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13306-5
- Lewis, S. (2009). "Second-generation antipsychotics: a therapeutic downturn?" *Psychol Med* **39** (10): 1603-1606. doi:10.1017/S0033291709990882
- Lieberman, J. A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S.E., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J. & Hsiao, J.K. (2005). "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia." *N Engl J Med* **353** (12): 1209-1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688
- Miller, D. D., Caroff, S.N., Davis, S.M., Rosenheck, R.A., McEvoy, J.P., Saltz, B.L., Riggio, S., Chakos, M.H., Swartz, M.S., Keefe, R.S., Stroup, T.S., Lieberman, J.A. & I. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (2008). "Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial." *Br J Psychiatry* **193** (4): 279-288. doi: 10.1192/bjp.bp.108.050088
- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). NICE Guideline CG 178 *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. Consultado el 15 de Noviembre de 2016 en: www.nice.org.uk/guidance/cg178.
- Nielsen, R.E., Levander S., Kjaersdam Telléus, G., Jensen, S.O.W., Ostergaard Christensen, T. & Leucht, S. (2015). "Second generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials." *Acta Psychiatr Scand* **2015**: **131**: 185-196. doi: 10.1111/acps.12374
- Oosthuizen, P., Emsley, R., Jadri Turner, H., & Keyter, N. (2004). "A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis." *Int J Neuropsychopharmacol* **7** (2): 125-131. doi: 10.1017/S1461145704004262
- Peluso, M.J., Lewis, S.W., Barnes, T.R. & Jones, P.B. (2012). "Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs." *Br J Psychiatry* **200** (5):387-392. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101485
- Rosenheck, R. A., Leslie, D.L., Sindelar, J., Miller, E.A., Lin, H., Stroup, T.S., McEvoy, J., Davis, S.M., Keefe, R.S., Swartz, M., Perkins, D.O. Hsiao, J.K., Lieberman, J. & C. S. Investigators (2006). "Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia." *Am J Psychiatry* **163** (12): 2080-2089. doi: 10.1176/ajp.2006.163.12.2080
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Kissling, W., Davis, J.M. & Leucht, S. (2010). "Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons." *Schizophr Bull* **38** (1): 167-177. doi: 10.1093/schbul/sbq042
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M. & Leucht, S. (2010). "Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." *Schizophr Res* **123**(2-3): 225-233. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.012.
- Sackett, D. L. (1989). "Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents." *Chest* **95** (2 Suppl): 2S-4S. doi.org/10.1378/chest.95.2_Supplement.2S
- Samara, M., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G. & Leucht, S. (2016). "Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in treatment - resistant schizophrenia. A network meta-analysis". *JAMA Psychiatry* **2016**; **73** (3): 199-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
- Vanasse A., Blais L., Courteau J., Cohen A.A., Roberge P., Larouche A., Grignon S., Fleury M.J., Lesage A., Demers M.F., Roy M.A., Carrier J.D. & Delorme A. (2016). "Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study". *Acta Psychiatr Scand* **2016**: **134**: 374-384. doi: 10.1111/acps.12621
- Wells, K. B. (1999). "Treatment research at the crossroads: the scientific interface of clinical trials and effectiveness research." *Am J Psychiatry* **156** (1): 5-10. doi: 10.1176/ajp.156.1.5

Parto Natural ¿Qué nos dice la evidencia?

Jorge Andrés Carvajal ^{1*}, Carolina P. Martinovic ¹, Camila A. Fernández ¹

Resumen: Introducción: Es deseable que el proceso del parto concluya con una madre y un recién nacido sano, y sea un momento especial e íntimo. El Parto Natural, ha sido propuesto como una opción para mejorar la satisfacción de las mujeres con el proceso del parto. Sin embargo, no existen definiciones serias respecto a qué es el Parto Natural, introduciendo dificultades en la atención de mujeres que solicitan un Parto Natural. Métodos: El objetivo de este artículo es revisar la mejor evidencia disponible para entender cómo debe definirse un Parto Natural y analizar si se asocia a riesgos mayores que los de la atención médica habitual del parto. Resultados: Hemos comprobado que no existen definiciones científicas consensuadas para precisar qué es el Parto Natural, dejando espacio para discusión sobre su verdadero significado. No existen estudios de diseño aleatorizado y controlado que comparen el resultado materno/perinatal del parto natural comparado con la atención habitual del parto. Las intervenciones médicas, usadas en la atención médica del parto, y que podrían ser evitadas en el Parto Natural, producen algunos cambios favorables y otros deletéreos respecto de la salud materna y perinatal. Conclusiones: La decisión de optar por el Parto Natural debe ser discutida con las mujeres que lo solicitan, precisando con ella y su pareja cuál es su concepto de parto natural o qué es lo que desean incluir o evitar, los riesgos y beneficios asociados a cada una de las intervenciones deben ser expuestos por el equipo médico, para adoptar un plan de manejo individualizado.

Palabras clave: Parto Natural; evidencia científica; riesgo perinatal; riesgo materno; medicalización del parto; plan de parto.

Abstract: Introduction: It is desirable that the birth process concludes with a healthy mother and newborn, while at the same time being a special and intimate moment. Natural childbirth has been proposed as a recent option to improve the satisfaction of women with the process of childbirth. However, there are no serious definitions regarding what is or should be a Natural Childbirth, introducing difficulties in the care of women who request a Natural Birth. Methods: The objective of this article is to review the best available evidence to understand how Natural Childbirth should be defined and to analyze if it is associated with greater maternal or perinatal risks than those of usual medical care at birth. Results: We verified that there are no agreed scientific definition to specify what Natural Childbirth is, leaving space for discussion about its true meaning. There are no randomized, controlled trials comparing the maternal/perinatal outcome of natural childbirth compared to usual medical care during labor/delivery. Medical interventions used in childbirth care that could be avoided in natural birth produce some favorable changes and some deleterious changes in maternal and perinatal health. Conclusions: The decision to choose Natural Childbirth must be discussed with the women who request it, specifying with her and her partner's concept of natural childbirth or what they wish to include or avoid, the risks and benefits associated with these interventions must be exposed by the medical team, to adopt an individualized management plan.

Keywords: Natural Childbirth; Scientific Evidence; Perinatal Risk; Maternal Risk; Medicalization of childbirth; Birth plan.

Fecha de envío: 30 de diciembre de 2016 - Fecha de aceptación: 30 de abril de 2017

Introducción

El parto es la culminación del embarazo, el punto final tras una espera de varios meses, que termina con el nacimiento de un nuevo individuo, es el inicio de la vida extrauterina, y es por esto que representa un momento de gran importancia no solo desde

el punto de vista médico, sino también psicosocial. En este contexto se mezclan muchos deseos e intereses, entremezclándose por una parte la preocupación de que sea un parto exitoso desde el punto de vista médico, con una madre y un recién nacido sano, y por otra parte, que sea un momento especial e íntimo (Austin & Leader, 2000).

(1) Unidad de Medicina Materno Fetal. División de Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile
Autor de correspondencia: jcarva@med.puc.cl



Es así como últimamente nos hemos visto enfrentados a una nueva corriente en relación al parto, la cual proclama el llamado Parto Natural. Desafortunadamente ninguna organización internacional prestigiosa relacionada con la Obstetricia y Ginecología ha consensado una definición de lo que debemos entender por Parto Natural. El sistema de búsqueda PubMed (National Center for Biotechnology Information -NCBI- de la National Library of Medicine -NLM) establece como definición de Parto Natural (Natural Childbirth): “parto sin intervención médica, que usualmente involucra técnicas de relajación”.

El Parto Natural sería, de acuerdo a páginas de divulgación no científica sobre el tema, una modalidad de nacimiento íntimo, acompañado de la familia y en algunas ocasiones con la participación de *doulas*; siendo estas últimas mujeres que acompañan y animan a la paciente durante el trabajo de parto para hacerla sentir más contenida y empoderada. Muchas veces se busca que los Partos Naturales ocurran en recintos no hospitalarios, tales como el domicilio o “casas de parto”, con el fin de evitar intervenciones médicas frecuentemente utilizadas durante el trabajo de parto tales como el uso de anestesia, ocitocina, o la monitorización fetal continua, y que los defensores del Parto Natural consideran como innecesarias o francamente nocivas (Dietz & Exton, 2016).

El fundamento psicosocial de los grupos que promocionan el Parto Natural es el favorecimiento de la conexión inicial con el recién nacido, estimulando el apego, la relación madre e hijo y la lactancia materna. Quienes defienden el Parto Natural argumentan que el riesgo de depresión posparto es menor en aquellas mujeres que se someten a esta experiencia (MINSAL, 2008; Dietz & Exton, 2016).

Producto de una gran promoción mediática, y la presión de los grupos interesados, el deseo de un Parto Natural crece cada día más en nuestro país y representa una consulta habitual en el contexto del control prenatal. Muchas veces incluso, las pacientes, acuden a sus médicos tratantes con un “plan de parto”, documento que confeccionan en conjunto con sus parejas o familias y representa sus ideas respecto a lo que desean al momento de la atención del parto.

La solicitud de las parejas muchas veces contrasta con la práctica obstétrica habitual, generando tensión en la relación médico-paciente, pues con frecuencia el médico estima que la mujer se expone a riesgos innecesarios, para ella o su hijo, al solicitar evitar algunas medidas específicas que han demostrado científicamente ser útiles en asegurar bienestar y/o que se usan rutinariamente en su centro (Chalmers, 1992; MINSAL, 2008; Olsen & Clausen, 2012; Dietz & Exton, 2016).

Esta investigación tiene como objetivo revisar la mejor evidencia disponible respecto del efecto materno y perinatal del parto

natural, comparado con la práctica habitual de atención del parto. El conocimiento así generado permitirá a los médicos y sus pacientes tomar decisiones informadas, en base a la mejor evidencia, para garantizar no solo un nacimiento especial y único, sino que también seguro, para la madre y su hijo.

Parto Natural versus Atención Médica del Parto

La búsqueda en PubMed de investigaciones clínicas referentes a Parto Natural (Natural Childbirth) arroja 44 artículos, solo dos de los cuales corresponden a estudios aleatorizados (Waldenstrom & Nilsson, 1993, 1994).

Ambos estudios son publicaciones del mismo grupo y reportan el resultado de 1.230 mujeres, con embarazos de bajo riesgo, que fueron aleatorizadas a parto natural (en casas de parto) versus cuidados obstétricos habituales en la maternidad. Las mujeres atendidas en las casas de parto expresaron mayor satisfacción con la atención, especialmente en los aspectos psicológicos de la atención (Waldenstrom & Nilsson, 1993); sin embargo, reportaron que el parto natural se asoció a mayor dolor comparado con aquel del cuidado obstétrico habitual (Waldenstrom & Nilsson, 1994).

Estas dos investigaciones tuvieron como objetivo principal evaluar aspectos subjetivos relacionados con la atención del parto, y no reportaron suficientemente potenciales cambios en el resultado materno y perinatal. No existen revisiones sistemáticas que evalúen el impacto clínico del Parto Natural, y las investigaciones clínicas no aleatorizadas disponibles presentan resultados contradictorios respecto a satisfacción, uso de anestesia y otros resultados clínicos de menor relevancia (Eckert *et al.*, 2001; Bloom *et al.*, 2006; Bergstrom *et al.*, 2009).

También es posible obtener información relevante respecto a la seguridad y beneficios del parto natural, si se observan los resultados de atención hospitalaria en recintos especialmente creados para efectuar las mínimas intervenciones posibles durante la atención del parto, llamados escenarios alternativos. Existe una revisión sistemática que midió los efectos de la atención del parto en escenarios hospitalarios alternativos, comparados con la atención en escenarios hospitalarios habituales. Se observó que el uso de escenarios alternativos se asoció a una mayor probabilidad de no uso de analgesia/anestesia intraparto (RR: 1.17; IC 95% 1.01 - 1.35), parto vaginal espontáneo (RR 1.04; IC 95% 1.02 - 1.06), amamantamiento a las 6-8 semanas posparto (RR 1.04; IC 95% 1.02 - 1.06), y visión muy positiva del proceso (RR 1.96; IC 95% 1.78 - 2.15). El uso de estos escenarios alternativos se asocia a reducción del uso de epidural (RR 0.82; IC 95% 0.75 - 0.89), aceleración ocitócica (RR 0.78; IC 95% 0.66 - 0.91) y episiotomía (RR 0.83; IC 95% 0.77 - 0.90).

No se observaron diferencias en las complicaciones maternas o perinatales en estos dos escenarios. Los autores concluyen que los escenarios alternativos permiten reducir el número de intervenciones médicas, sin incrementar el riesgo materno/perinatal y mejorando la satisfacción materna. Por las características de las investigaciones incluidas, es imposible descartar que en parte estas diferencias se deban a cambios en los médicos y personal que atiende en los dos escenarios (Hodnett *et al.*, 2012).

Ante la falta de estudios de buen diseño que comparen los resultados maternos y perinatales del Parto Natural, respecto a la atención médica habitual del parto, revisaremos el impacto de cada una de las intervenciones involucradas en la atención habitual del parto y que son llamadas a evitarse en un parto natural; en base a los datos aportados por revisiones sistemáticas.

Parto vaginal versus cesárea

Uno de los objetivos básicos del parto natural es lograr un parto vaginal, el cual ha demostrado múltiples beneficios, tanto para la madre como para el recién nacido, comparado con la operación cesárea (Villar *et al.*, 2006). Desafortunadamente, debemos comentar, más allá de los objetivos de esta revisión, que Chile presenta una alta tasa de cesáreas; un tema que debe ser analizado por todos los grupos médicos y del gobierno.

En cuanto a riesgo neonatal, el parto vaginal, en comparación con la cesárea, se asocia a menor morbilidad respiratoria, sin diferencias significativas en cuanto a fracturas traumáticas del recién nacido, parálisis braquial congénita, muerte neonatal y *apgar* bajo. El parto vaginal tiene riesgo de distocia de hombro, entre 0,2-2% de los casos, riesgo que no existe en la operación cesárea (Gregory *et al.*, 2012). (Tabla 1).

Tabla 1: Riesgos neonatales y maternos del parto vaginal versus cesárea.

Riesgos Neonatales			
		Parto Vaginal	Cesárea
Laceraciones		---	1-2 %
Trauma obstétrico	Distocia hombro	0,2 - 2,0 %	---
	Parálisis braquial congénita	2-5/1.000	2,1/1.000
	Fracturas	1-2 %	1 - 2 %
Adaptación	Morbilidad respiratoria (término)	< 1 %	1 - 4 %
Resultado	Muerte	Sin diferencia	Sin diferencia
	Apgar bajo	Sin diferencia	Sin diferencia
Riesgos Maternos			
Quirúrgicas	Morbilidad severa	0.9 %	2.7 %
	Hemorragia post parto	1 - 5 %	1 - 8 %
	Histerectomía	2-5/1000	10-20 veces
	Embolía líquido amniótico	3.3-7.7/100000	15.8/100000
	Muerte materna	3.6/100000	13.3/100000
Anestesia	Regional	0.06/1000	0.13-0.29/1000
	General	---	2 veces
Trauma Perineal	Desgarros 3°-4° grado	2 - 5 %	---
	Incontinencia urinaria	21 - 32 %	0 - 10 %
	Incontinencia fecal	10 - 20 %	3 %
Infeccioso	Fiebre	1 - 2%	2.5 %
	Infección herida operatoria	0.05 %	3 %
Próximo embarazo	Rotura uterina	---	1 %
	DPPNI	0.74 %	0.95 %
	Placenta previa	0.38%	1,5-3,0 veces
	Acretismo	---	1-40 %
Reproductivos	Infertilidad	---	Aumenta riesgo
	Mortinato	---	Aumenta riesgo
Apego	Lactancia	---	Disminuye

DPPNI = desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
(Bauer & Bonanno, 2009; Gregory *et al.*, 2012)

Por otra parte, cada vez existe más información acerca de las diferencias en la microbiota de niños nacidos por parto vaginal versus cesárea, lo cual parece jugar un papel fundamental en el desarrollo del sistema inmunológico del recién nacido. De hecho, existe asociación entre vía del parto cesárea y mayor riesgo de alergias alimentarias, rinitis alérgica, asma, enfermedad de Crohn y diabetes mellitus tipo I (Bager *et al.*, 2008; Cardwell *et al.*, 2008; Thavagnanam *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2014).

En cuanto al riesgo materno a corto plazo, el parto vaginal respecto de la cesárea ha demostrado menores tasas de: morbilidad severa, hemorragia posparto, histerectomía obstétrica, embolia de líquido amniótico y muerte materna. Sin embargo, el parto vaginal tiene mayor riesgo de trauma perineal; desgarros de 3-4 grado, incontinencia urinaria e incontinencia fecal comparado con la cesárea (Gregory *et al.*, 2012); como se observa en la Tabla 2. Las complicaciones de la anestesia también son más frecuentes en el parto por cesárea que en el parto vaginal (Gregory *et al.*, 2012) (Tabla 1).

En relación a los riesgos a mediano y largo plazo asociados a la vía del parto, pacientes con cesárea tienen mayor riesgo de infección de la herida operatoria (Gregory *et al.*, 2012) y en un embarazo siguiente mayor probabilidad de rotura uterina, placenta previa y acretismo placentario, comparado con mujeres que han tenido un parto vaginal (Bauer & Bonanno, 2009; Gregory *et al.*, 2012). (Tabla 1). Las mujeres cuyo primer parto se resolvió por cesárea, tiene un riesgo mayor de infertilidad conyugal y de muerte fetal *in utero* (Gregory *et al.*, 2012) (Tabla 1).

Manejo activo del trabajo de parto

Se refiere a un conjunto de acciones que tienen como objetivo acortar el trabajo de parto, y que consiste en: amniotomía precoz, vigilancia de la progresión de la dilatación cervical y aceleración ocitócica en fase activa. El manejo activo del trabajo de parto reduciría la duración de la fase activa, lográndose el parto en el 63% de las paciente a las 6 h y en el 98%, a las 12 h.

El manejo activo del trabajo de parto, comparado con el manejo expectante (sin amniotomía ni aceleración ocitócica rutinaria) no se asocia a cambios en la incidencia de cesárea, estado fetal no tranquilizador, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, distocia de hombro, desgarro perineal, insatisfacción con la experiencia del parto (Pates & Satin, 2005).

Aceleración ocitócica

Consiste en la administración de ocitocina endovenosa a aquellas pacientes en trabajo de parto activo, con el objetivo de acelerar la progresión del trabajo de parto. El uso de aceleración ocitócica rutinaria aumenta significativamente: la probabilidad de parto

vaginal (RR 1.09; IC 95% 1.03 - 1.17), el riesgo de taquisistolia (RR 2.9; IC 95% 1.21 - 6.94) y el dolor asociado a las contracciones uterinas (100% vs 2,5 %; $p < 0.01$); además, la aceleración ocitócica reduce el uso de antibióticos (RR 0.45; IC 95% 0.21 - 0.99), probablemente asociado a la disminución en los tiempos del trabajo de parto. El uso de aceleración ocitócica rutinaria no se asocia a cambios en el resultado perinatal (Wei *et al.*, 2009).

Amniotomía rutinaria precoz

La rotura artificial de membranas es utilizada frecuentemente como una manera de evaluar las características del líquido amniótico, constituyendo un dato importante en la evaluación del bienestar fetal, especialmente cuando nos vemos enfrentados a alteraciones en la cardiotocografía.

La rotura artificial de membranas ovulares, efectuada de modo rutinario y precoz, con el objetivo de acortar el tiempo del trabajo de parto, permitiría el descenso de la cabeza fetal y la liberación de prostaglandinas a nivel cervical, lo que aumentaría la dinámica uterina. Sin embargo, la rotura artificial de membranas ovulares rutinaria y precoz no muestra diferencias significativas en duración de la primera fase del trabajo de parto (diferencia promedio -20.4 min), tasa de cesárea; (RR 1.27; IC 95% 0.99 - 1.62), satisfacción materna, ni *apgar* bajo (RR 0.57; IC 95% 0.31 - 1.06) (Smyth *et al.*, 2013).

Amniotomía y aceleración ocitócica para el tratamiento de fase de dilatación prolongada

La velocidad de progresión del trabajo de parto debe ser vigilada y comparada con patrones de normalidad: partograma. Esta vigilancia permite determinar qué mujeres no siguen un curso fisiológico en su trabajo de parto, permitiendo adoptar medidas correctivas cuando sea necesario.

La combinación de amniotomía y/o aceleración ocitócica en mujeres cuya fase de dilatación progresa más lento que lo habitual (de acuerdo a las curvas de partograma) se ha asociado a una reducción en la tasa de cesárea (RR 0.87; IC 95% 0.77 - 0.99) y un acortamiento en la duración del trabajo de parto (diferencia media - 1.28 h; IC 95% -1.97 a -0.59 h), sin cambios en morbilidad materna o fetal (Wei *et al.*, 2013).

Inducción del trabajo de parto comparado con evolución espontánea

Si un embarazo progresa de modo fisiológico, es usual esperar el inicio espontáneo del trabajo de parto hasta las 41 o 42 semanas, pues después de eso se ha demostrado mayor morbimortalidad perinatal (Crowley, 2000; Sanchez-Ramos *et al.*, 2003; Bulletins-Obs-tetrics, 2004).

Una política de inducción del trabajo de parto en embarazos mayores o iguales a 39 semanas, comparado con manejo expectante, reduce significativamente la pérdida de sangre (diferencia media -57.59 ml; IC 95% -83.96 a -31.21 ml), la frecuencia de meconio (RR 0.32; IC 95% 0.18 - 0.57) y el peso fetal (diferencia media -135.51 g; IC 95% [-205.24 a -65.77 g]) (Saccone & Berghella, 2015). Esta opción de inducción rutinaria no se asocia a cambios significativos en la tasa de cesárea, uso de fórceps, frecuencia de corioamnionitis o resultado perinatal (Saccone & Berghella, 2015).

Anestesia epidural

El dolor abdominal y perineal durante el trabajo de parto puede ser manejado con medidas farmacológicas o no farmacológicas. Entre las medidas no farmacológicas se cuentan inmersión en agua, relajación, acupuntura y masajes. Dentro de las medidas farmacológicas se incluyen la inhalación de óxido nítrico, opiáceos endovenosos y analgesia regional de tipo epidural; constituyendo esta última la técnica más ampliamente utilizada en nuestro medio.

No existen revisiones sistemáticas que comparen el alivio del dolor usando técnicas no farmacológicas versus farmacológicas. Las investigaciones clínicas reportan datos contradictorios respecto a la necesidad de analgesia epidural en usuarias de medidas no farmacológicas.

Al comparar el uso de epidural versus opiáceos endovenosos, se observa que la analgesia epidural presenta mejor eficacia en el manejo del dolor; sin embargo, también presenta mayor riesgo de parto vaginal asistido, hipotensión, fiebre, retención urinaria posparto, prolongación del expulsivo y mayor necesidad de aceleración ocitócica (Anim-Somuah *et al.*, 2011). Como se observa en la tabla 2, el uso de analgesia epidural no se asocia a aumento en la tasa de cesárea (Anim-Somuah *et al.*, 2011).

Tabla 2: Comparación de riesgos maternos perinatales relacionados con la analgesia epidural comparado con analgesia endovenosa con opiáceos

	RR o DM	IC 95%
Aumenta		
Riesgo de parto vaginal asistido	1.42	[1.28 - 1.57]
Hipotensión materna	18.23	[5.09 - 65.35]
Retención urinaria	17.05	[4.82 - 60.39]
Fiebre materna	3.34	[2.63 - 4.23]
Mayor necesidad de ocitocina	1.19	[1.03 - 1.39]
Prolongación del expulsivo	DM 13.66 min	[6.67 - 20.66]
Disminuye		
Dolor (escala liker)	DM -3.36	[5.41 - 1.31]
Sin Cambios		
Tasa Global de Cesárea	1.1	[0.97-1.25]

RR: Riesgo Relativo, IC 95%: Intervalo de confianza del 95%,
DM: Diferencia Media (Anim-Somuah *et al.*, 2011)

Episiotomía restrictiva versus rutinaria

La episiotomía rutinaria fue propuesta como el método para evitar los desgarros vagino-perineales graves (3-4 grado). Sin embargo, esta recomendación provino de observaciones no sistemáticas y de opiniones de expertos no bien avaladas por evidencia científica.

Los estudios randomizados, efectuados a fines del siglo pasado, compararon grupos randomizados a episiotomía rutinaria versus episiotomía restrictiva, esta última efectuada cuando el tratante juzgara, en base a su experiencia, que la episiotomía era indispensable; en esas condiciones, los grupos con episiotomía rutinaria resultaron en efectuar la episiotomía al 75% de las mujeres versus al 25% de aquellas en el grupo restrictivo (Carroli & Mignini, 2009).

El uso restrictivo de la episiotomía, comparado con episiotomía de rutina, presenta menores tasas de trauma perineal severo, menor necesidad de uso de suturas y menor tasa de complicaciones de la herida; sin diferencia en la frecuencia de dispareunia, incontinencia urinaria o dolor (Carroli & Mignini, 2009). (Tabla 3).

Tabla 3: Riesgos relacionados con práctica de episiotomía restrictiva versus rutinaria

	RR	IC 95%
Aumenta		
Trauma perineal anterior	1.84	[1.61 - 2.1]
Disminuye		
Trauma perineal severo	0.67	[0.49 - 0.91]
Uso de suturas	0.71	[0.61 - 0.81]
Complicaciones de la herida	0.69	[0.56 - 0.85]
Sin cambios		
Dispareunia	1.02	[0.90 - 1.16]
Incontinencia urinaria	0.98	[0.79 - 1.20]
Dolor perineal	1.00	[0.78 - 1.27]

RR: Riesgo Relativo, IC 95%: Intervalo de confianza del 95%
(Carroli & Mignini, 2009)

Monitorización de los latidos cardíacos fetales durante el trabajo de parto

La vigilancia de los latidos cardíacos fetales durante el trabajo de parto reduce la tasa de muerte perinatal desde 70/1.000 a 4/1.000 nacidos, esto a costa de un aumento en la tasa de cesárea del 3,5% al 18%. Esta reducción muy significativa del riesgo de muerte fetal intraparto justifica que en la actualidad todas las recomendaciones internacionales consideran imprescindible la vigilancia de los latidos cardíacos fetales durante el trabajo de parto (Chez *et al.*, 2000).

La vigilancia de los latidos cardíacos fetales puede ser realizada de modo intermitente o continuo (cardiotocografía). Al comparar ambas técnicas, se observa que la cardiotocografía se asocia a un aumento significativo en la tasa de cesárea y parto instrumental

(Tabla 4). La cardiocografía, comparada con la auscultación intermitente de los latidos cardíacos fetales, se asocia a una reducción significativa en la tasa de convulsiones neonatales, sin diferencias en la frecuencia de: acidosis fetal, necesidad de hospitalización del recién nacido, encefalopatía hipóxico-isquémica, muerte perinatal, secuela neurológica y parálisis cerebral (Chez *et al.*, 2000; Alfirevic *et al.*, 2006). (Tabla 4).

Tabla 4: Comparación de los riesgos relacionados cardiocografía continua vs auscultación intermitente de los latidos cardíacos fetales durante el trabajo de parto

	RR	IC 95%
Aumenta		
Tasa de Cesárea	1.63	[1.29 - 2.07]
Parto Instrumental	1.15	[1.01 - 1.33]
Disminuye		
Convulsiones neonatales	0,50	[0.31 - 0.80]
Sin Cambios		
Acidosis fetal	0.92	[0.27 - 3.11]
Hospitalización RN	1.01	[0.86 - 1.18]
Encefalopatía hipóxico-isquémica	0.46	[0.04 - 5.03]
Muerte perinatal	0.86	[0.59 - 1.23]
Secuela neurológica 12 meses vida	3.88	[0.83 - 18.1]
Parálisis cerebral	1.75	[0.84 - 3.36]

RR: Riesgo Relativo, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% (Chez *et al.*, 2000; Alfirevic *et al.*, 2006)

Parto domiciliario

La atención del parto en el domicilio de la mujer, sin atención médica, fue la práctica habitual por siglos; mismo período en que las tasas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal eran muy altas. La atención médica del parto llevó a que el evento se produjera en los hospitales, en busca de mayor seguridad. Sin embargo, hoy en día, algunas mujeres desean optar por volver al parto domiciliario. En los países y sistemas de salud donde esta opción está normada y regulada, el parto en el domicilio está reservado solo para mujeres/embarazos de bajo riesgo.

Los estudios observacionales han sugerido que para múltiparas, el parto domiciliario reporta menores intervenciones, y no se asocia a alteraciones del resultado perinatal; mientras que para primíparas el parto domiciliario resultaría en menores intervenciones, pero a expensas de un peor resultado perinatal (OR 1.75, IC 95% 1.07-2.86; para mal resultado perinatal en parto domiciliario comparado con hospitalario) (Birthplace in England Collaborative *et al.*, 2011). Es importante notar que la gran mayoría de los estudios observacionales reporta el resultado perinatal, pero no el resultado materno.

Solo dos estudios randomizados, controlados, evalúan la seguridad del parto en el domicilio, comparado con el parto en el hospital; sus resultados fueron compilados en una revisión sistemática (Olsen & Clausen, 2012). La conclusión de esta revisión es que el bajísimo número de mujeres incluidas (11 mujeres) impide obtener conclusiones confiables.

Un problema frecuente al analizar los riesgos del parto domiciliario es que el registro de estadísticas vitales es insuficiente para saber qué pacientes cuya intención primaria era el parto domiciliario son finalmente trasladadas a la maternidad para el parto, aumentando aparentemente el riesgo de aquellos partos ocurridos en el hospital. Un reciente estudio de cohorte retrospectivo evaluó todos los partos ocurridos en Oregon entre 2012 y 2013, luego de mejorar su sistema de registro, permitiendo comparar el grupo de mujeres que habían planeado su parto en el domicilio, respecto de aquellas que planearon tenerlo en el hospital. Se observó que el grupo de parto domiciliario presentó un aumento en la tasa de muerte perinatal, la tasa de convulsiones neonatales y la necesidad de transfusiones maternas, con una disminución en tasa de parto vaginal asistido, tasa de cesárea, así como de inducción y aceleración del trabajo de parto (Snowden *et al.*, 2015). (Tabla 5).

Tabla 5: Riesgos de la atención del parto domiciliario vs atención hospitalaria.

	Valores	OR	IC 95%
Aumenta			
Muerte perinatal	3,9/1.000 vs 1,8/1.000	2.43	[1,37 - 4,30]
Convulsiones	1,3/1.000 vs 0,4/1.000	3.6	[1.36 - 9.50]
APGAR < 7, 5 min		1.31	[1.04 - 1.66]
Transfusiones Materna	0,6 % vs 0,4 %	1.91	[1.25 - 2.93]
Disminuye			
Parto Vaginal asistido	1,0 % vs 3,0 %	0,24	[0.17 - 0.34]
Cesárea	5,3 % vs 23,4 %	0.18	[0.16 - 0.22]
Inducción del trabajo de parto		0.11	[0.09 - 0.12]
Aceleración del trabajo de parto		0.21	[0.19 - 0.24]

OR: Odds Ratio; IC 98%: Intervalo de confianza del 95% (Olsen & Clausen, 2012; Snowden *et al.*, 2015)

Participación de Doulas en el trabajo de parto

Las Doulas son mujeres que no pertenecen al ámbito médico, cuyo rol es brindar apoyo emocional y/o físico durante el trabajo de parto, y el período posparto, a las mujeres y sus parejas. En nuestros días, en Chile, las Doulas se han transformado en un servicio muchas veces remunerado que ofrece este tipo de acompañamiento, pago que no es cubierto por los sistemas de salud.

Existen dos estudios clínicos randomizados que comparan los efectos de la presencia o ausencia de la Doula durante el trabajo de parto. Estos estudios mostraron que la participación de la Doula reduce el uso de analgesia (54.4 % vs 66.1 %; $p < 0.05$, estimula la relación madre-hijo, mejora la expectativa positiva prenatal y autoestima, así como la experiencia como mujer (58.0 % vs. 43.7 %; $p < 0.05$) y la percepción de su cuerpo (58.0 % vs 41.0 %; $p < 0.05$). La presencia de la Doula no reduce la tasa de cesárea, el parto instrumental, la aceleración ocitócica ni la depresión posparto (Gordon *et al.*, 1999; Campbell *et al.*, 2007).

Parto Vertical

El parto vertical es aquel que ocurre con la mujer en una posición de 45 a 90 grados con respecto al plano horizontal, pudiendo ser de pie o en cuclillas. Los defensores del parto vertical argumentan que facilita el pujo, y es la posición natural por excelencia para el parto; en efecto, algunas etnias (ej. Mapuches), prefieren esta posición para el parto.

Existe una revisión sistemática que evaluó la posición durante el expulsivo, comparando las posiciones verticales respecto a la posición supina o litotomía. El expulsivo en posición vertical se

asoció a menor duración del expulsivo (diferencia media - 4.29 m; IC 95% -2.95 a -5,64 m), y a una disminución significativa en la tasa de parto vaginal asistido (RR 0.84; IC 95% 0.73 - 0.98), necesidad de episiotomía (RR 0.84; IC 95% 0.79 - 0.91), dolor severo durante el expulsivo (RR 0.73; IC 95% 0.60 - 0.90) y patrones de frecuencia cardíaca fetal anormal (RR 0.31; IC 95% 0.08 - 0.98). Por otra parte, el expulsivo en posición vertical se asoció a un aumento la frecuencia de sangrado mayor a 500cc (RR 1.68; IC 95% 1.32 - 2.15) y en la frecuencia de desgarros perineales de segundo grado (RR 1.23; IC 95% 1.09 - 1.39) (Gupta & Hofmeyr, 2004; Gupta *et al.*, 2012).

Inmersión en Agua

Se ha sugerido que la inmersión en tinas calientes durante el período de dilatación o expulsivo puede resultar reconfortante para la madre, y acercarse al modelo del Parto Natural. Una revisión sistemática analizó el efecto de la inmersión en agua durante el trabajo de parto y observó que su uso durante el período de dilatación se asoció a menor uso de anestesia (RR 0.82; IC 95% 0.70 - 0.98). La inmersión en agua durante el trabajo de parto no produjo cambios significativos en tasa de cesáreas, tasa de fórceps, incidencia de desgarros perineales. Del mismo modo, el resultado perinatal no se vio afectado por la inmersión en agua (Cluett *et al.*, 2004).

Tabla 6: Riesgos materno/perinatales relacionados con el manejo activo o infusión de ocitocina versus manejo expectante del alumbramiento

Manejo activo del alumbramiento		
	RR	IC 95%
Reduce		
Anemia severa (Hb < 9 gr/dl)	0.50	[0.30 - 0.83]
Transfusión hemoderivados	0.35	[0.22 - 0.55]
Uso terapéutico uterotónico	0.19	[0.15 - 0.23]
Sangrado mayor a 1000 ml	0.34	[0.14 - 0.87]
Aumenta		
Presión arterial diastólica postparto	4.10	[1.63 - 10.3]
Frecuencia vómitos	2.47	[1.36 - 4.48]
Necesidad analgésicos	2.53	[1.34 - 4.78]
Sin Cambios		
Admisión a UCI neonatal	0.81	[0.60 - 1.11]
Hiperbilirrubinemia de RN	0.96	[0.55 - 1.68]
Lactancia materna al alta	1.01	[0.96 - 1.07]
Infusión de ocitocina rutinaria para el alumbramiento		
Reduce		
Sangrado mayor a 500 ml	0.53	[0.38 - 0.74]
Sangrado mayor a 1000 ml	0.62	[0.44 - 0.87]
Uso terapéutico uterotónico	0.56	[0.36 - 0.87]
Sin cambios		
Anemia severa (Hb < 9 gr/dl)	0.80	[0.60 - 1.00]
Transfusión hemoderivados	0.89	[0.44 - 1.78]
Duración del alumbramiento > 30 min	2.55	[0.88 - 7.44]
Remoción manual de la placenta	1.26	[0.88 - 1.81]
Frecuencia vómitos	0.29	[0.01 - 6.74]

RR: Riesgo Relativo, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% (Begley *et al.*, 2015)

Manejo activo versus manejo expectante del alumbramiento

Quienes promueven el Parto Natural proponen que el uso rutinario de ocitocina posparto resulta deletéreo para el apego y la lactancia, además de riesgoso para la salud emocional de la madre, sin contar para esta sugerencia con evidencia científica.

El manejo expectante del alumbramiento implica esperar la aparición de signos de desprendimiento de la placenta, diferir la ligadura del cordón umbilical, y esperar la salida espontánea de la placenta. Por el contrario, el manejo activo del alumbramiento implica: uso rutinario de ocitocina, ligadura precoz del cordón y tracción controlada de la placenta.

La más reciente revisión sistemática mostró que para población general de mujeres, el manejo activo del alumbramiento reduce el riesgo de hemorragia posparto (> 500 o > 1.000 ml), anemia severa posparto (hemoglobina < 9 g/dl), transfusión de hemoderivados y uso terapéutico de uterotónicos (dentro de 24 h posparto). El manejo activo se asoció a incremento significativo en presión arterial diastólica posparto, frecuencia de vómitos y necesidad de analgésicos. No se reportaron diferencias en admisión a UCI neonatal o hiperbilirrubinemia del RN; y no había datos suficientes para extraer conclusiones sobre mortalidad materna (Begley *et al.*, 2015). (Tabla 6)

La revisión sistemática específica para el uso de ocitocina posparto, descartando los otros dos elementos del manejo activo, mostró que su uso reduce significativamente el riesgo de: hemorragia postparto (> 500 ml) y la necesidad de uterotónicos terapéuticos. (Westhoff *et al.*, 2013). (Tabla 6)

Discusión

Hemos comprobado que no existen definiciones científicas consensuadas para precisar qué es el Parto Natural, dejando espacio para que las personas (profesionales de la salud y pacientes) generen sus propias creencias sobre qué es o qué debe ser un Parto Natural. No encontramos estudios de diseño aleatorizado y controlado que comparen el resultado materno/perinatal del parto natural comparado con la atención habitual del parto. Las diferentes intervenciones médicas, usualmente asociadas a la atención médica del parto, y que desean ser evitadas en el Parto Natural, alteran positiva o negativamente el resultado materno/fetal como se observa en las Tablas 1-6.

Mucha de la información no médica a la que acceden las embarazadas propone al Parto Natural como lo bueno, lo "natural", lo "humanizado" o "no medicalizado", levantando a un enemigo potencial en el acto médico. Sin embargo, lo opuesto a natural, en

este escenario, no es lo artificial o antinatural, sino que lo cultural; entendiendo la cultura como la creación de lo humano (Kagawa Singer *et al.*, 2016). El modo en que hoy atendemos el parto es producto de la evolución espontánea del acto médico, incluyendo intervenciones y evitando otras, constituyendo un uso habitual que la gran mayoría acepta sin discusiones (MacDonald, 2011). Parece razonable que discutamos la pertinencia de lo que hacemos hoy en día, y en ese escenario el artículo que presentamos resulta de relevancia (Lothian, 2000).

Ante la falta de estudios de buen diseño que comparen los resultados maternos y perinatales del Parto Natural, respecto a la atención médica habitual del parto, es que hemos revisado el impacto de cada una de las intervenciones involucradas en este. La atención del parto en escenarios alternativos a la clásica sala de parto hospitalaria, resultan seguros para la madre y el feto, y reducen significativamente las intervenciones médicas, por lo que parecen ser una opción razonable para aquellas mujeres que buscan el Parto Natural.

La operación cesárea se ha transformado en un problema a nivel mundial, por su elevada incidencia, justificada habitualmente por razones espurias, y no en la búsqueda de la mejor atención médica (Gibbons *et al.*, 2010). En esta revisión hemos comprobado los beneficios maternos y perinatales del parto vaginal, lo que debe ser expuesto con claridad a las parejas desde el primer control prenatal (Spong, 2015). Entre las muchas razones propuestas para el aumento en la tasa de cesáreas, se encuentran las inducciones no justificadas en razones médicas; sin embargo, la veracidad de este acierto es puesta en duda por los datos de esta revisión, que muestran que la inducción rutinaria del trabajo de parto a las 39 semanas o más, no aumenta la incidencia de operación cesárea. Es posible concluir, en coincidencia con otras revisiones sobre el tema, que la relación entre la inducción y la tasa de operación cesárea puede ser debatida (Little & Caughey, 2015).

El manejo activo del trabajo de parto reduce la duración de la fase activa sin mayores beneficios maternos o fetales; del mismo modo, la aceleración ocitócica y rotura artificial de membranas, de modo rutinario, no cambian la progresión del trabajo de parto. Con estos antecedentes, consideramos que la aceleración ocitócica y rotura artificial de membranas pueden ser evitadas en pacientes con trabajo de parto de progresión normal. Sin embargo, en aquellas pacientes con fase de dilatación prolongada, el uso de amniotomía y aceleración ocitócica ha demostrado una reducción en la tasa de cesárea, y deben ser implementados.

La analgesia epidural es altamente eficaz en la reducción del dolor asociado al parto, sin cambios en la tasa global de cesárea.

Sin embargo, ha demostrado un aumento en el riesgo de parto vaginal asistido, y morbilidad materna leve; es por esto que debe ser ofrecida según los deseos de la paciente, comprendiendo beneficios y riesgos, pero sabiendo que no es imprescindible para el manejo y atención del parto.

El uso rutinario de la episiotomía apareció en la obstetricia moderna de la mano de la opinión de expertos, y no de buena evidencia científica. Sin embargo, ya desde fines del siglo pasado, se ha comprendido que la episiotomía restrictiva debería ser el estándar en la actualidad, pues al compararla con episiotomía rutinaria ha demostrado una reducción significativa de la morbilidad materna.

La monitorización de latidos cardíacos fetales es imprescindible durante el trabajo de parto, puesto que determina una importante reducción de la muerte perinatal (más de 20 veces). Consideramos que no es razonable acceder a la solicitud de una madre de no vigilar los latidos cardíacos fetales durante el trabajo de parto, pues se arriesga a graves complicaciones fetales, incluso la muerte. La vigilancia de los latidos fetales puede ser realizada de manera intermitente considerando una matrona por paciente y cumpliendo de manera estricta los tiempos de intervalo entre evaluación. Sin embargo para decidir entre auscultación intermitente o cardiotocografía continua, se debe considerar que la primera se asocia a menor tasa de cesáreas y parto vaginal operatorio, pero está relacionada con un incremento significativo en el riesgo de convulsiones neonatales. Esta información debe ser considerada por el equipo médico y la paciente al momento de decidir una opción de manejo.

La atención médica del parto ha sido uno de los grandes progresos de la humanidad, desde el acompañamiento por la partera hasta transformar la obstetricia en una especialidad médica básica, sin duda que las mujeres y sus hijos han sido mejor atendidos. Sin embargo, el exceso de celo en la acción médica ha llevado a la toma de acciones potencialmente innecesarias, lo que muchos han llamado “medicalización del parto” (Indraccolo *et al.*, 2010; Weeks *et al.*, 2016). Quienes defienden el Parto Natural, ven en la medicalización del parto una amenaza, haciendo razonable la expectativa del parto en el domicilio como un modo de evitar las intervenciones. La evidencia actual demuestra que el parto en el domicilio reduce las intervenciones médicas, pero a un riesgo demasiado alto, pues el parto en el domicilio se asocia a aumento en la tasa de muerte perinatal, convulsiones neonatales y necesidad de transfusiones sanguíneas maternas. Por ello, aquellos países que disponen de regulaciones al parto en el domicilio, han reservado esta opción solo a mujeres de bajo riesgo (Zielinski *et al.*, 2015). Pensamos que reservar el parto en domicilio solo a mujeres de bajo riesgo es la mejor demostración de que no acudir al hospital para la atención

del parto incrementa el riesgo de morbilidad materna y perinatal, pues si el riesgo fuera el mismo, entonces cualquier mujer podría optar a tener el parto en su casa. Disponer de escenarios alternativos para el parto dentro del hospital sí parece ser una opción segura para buscar lo mejor de ambos mundos.

Es importante analizar el concepto de “medicalización del parto”, pues podría confundirse con el de atención médica del parto. Quienes usan el término “medicalización”, sin duda lo hacen con afán despectivo, para desprestigiar a las intervenciones médicas. Sin embargo, la atención médica no consiste en efectuar todas las intervenciones posibles y disponibles por el solo hecho de aplicarlas, un buen acto médico se cimienta en la “medicina basada en evidencia”, entendiéndose por tal el uso de la mejor evidencia disponible, asociada al buen juicio clínico y a las preferencias del paciente para lograr la mejor atención médica posible (Kang, 2016). De este modo, la medicalización corresponde al uso irracional de las tecnologías médicas, y no al actuar médico correcto; entendiéndose esto, obviamente la medicalización del parto es un acto nocivo para la salud de las personas. Por el contrario, el uso de intervenciones médicas útiles, racionalmente utilizadas y en concordancia con las preferencias de las pacientes, debe ser recomendado.

La participación de Doulas durante el trabajo de parto ha demostrado una disminución en el uso de analgesia, así como efectos psicológicos positivos en la madre, no existiendo ningún beneficio desde el punto de vista médico (materno o neonatal). Creemos necesario considerar esta información para evitar gastos innecesarios a las parejas; en Chile, las matronas desempeñan correctamente este rol de acompañamiento de las mujeres, y siendo profesionales muy bien preparados, sin duda evitarán riesgos innecesarios asociados a impedir el acceso de las mujeres a una atención segura del parto.

La posición vertical durante el parto es un deseo de muchas comunidades, y se sustenta además en bases biomecánicas muy razonables (Desseauve *et al.*, 2017). En esta revisión hemos determinado que esta posición acorta el expulsivo en alrededor de 5 minutos, y se asocia a reducción en la necesidad de parto asistido, episiotomía y dolor. Sin embargo, la postura vertical durante el expulsivo se relaciona con mayor riesgo de desgarros perineales y de hemorragia posparto. Los beneficios y los problemas de no asumir la posición de litotomía para la atención del expulsivo deben ser discutidos con las mujeres, idealmente, antes de llegar al momento del parto.

La inmersión en el agua durante el trabajo de parto, parece ser reconfortante; su uso ha demostrado una reducción del uso de anestesia, sin otras diferencias con respecto al parto en posición supina o litotomía. No existen relatos históricos que muestren o

sugieran que en algún momento de la historia de la humanidad el parto fue atendido en el agua, de modo que sostener que esta es una opción de Parto Natural es algo que debe debatirse.

El manejo activo del alumbramiento ha demostrado reducción significativa de la morbilidad materna, por lo que consideramos indispensable el incorporarlo a la práctica de rutina. Sin embargo, ante la evidencia actual del beneficio neonatal de la ligadura diferida del cordón umbilical (al menos un minuto), destacamos que al menos el uso de ocitocina posparto es indispensable en el manejo del alumbramiento para prevenir hemorragia posparto y reducir el riesgo de anemia.

El parto natural está tomando cada vez más fuerza en nuestro país, y es lícito preguntarse por las razones de esta tendencia. Si se debe a la decisión informada de las mujeres y los médicos de evitar intervenciones innecesarias o incluso optar por algunas que confieren un riesgo menor, parece ser una gran iniciativa. Pero si esta conducta es solo producto de estrategias de *marketing* de las clínicas o médicos para atraer “clientes”, nos parece una situación alejada del buen acto médico. La decisión de optar por el Parto Natural debe ser discutida con las mujeres que lo solicitan, intentando aclarar con precisión cuál es su concepto del parto natural, explicándoles los riesgos y beneficios asociados a cada una de las intervenciones, y estableciendo de modo consensuado un plan de manejo (Lothian, 2000; MacDonald, 2011).

Bibliografía

Alfirevic Z, Devane D & Gyte GM. (2006). Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006066.

Anim-Somuah M, Smyth RM & Jones L. (2011). Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000331.

Austin MP & Leader L. (2000). Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* **40**, 331-337.

Bager P, Wohlfahrt J & Westergaard T. (2008). Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **38**, 634-642.

Bauer ST & Bonanno C. (2009). Abnormal placentation. *Seminars in perinatology* **33**, 88-96.

Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W & Weeks A. (2015). Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD007412.

Bergstrom M, Kieler H & Waldenström U. (2009). Effects of natural childbirth preparation versus standard antenatal education on epidural rates, experience of childbirth and parental stress in mothers and fathers: a randomised controlled multicentre trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* **116**, 1167-1176.

Birthplace in England Collaborative G, Brocklehurst P, Hardy P, Hollowell J, Linsell L, Macfarlane A, McCourt C, Marlow N, Miller A, Newburn M, Petrou S, Puddicombe D, Redshaw M, Rowe R, Sandall J, Silverton L & Stewart M. (2011). Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *Bmj* **343**, d7400.

Bloom SL, Casey BM, Schaffer JI, McIntire DD & Leveno KJ. (2006). A randomized trial of coached versus uncoached maternal pushing during the second stage of labor. *American journal of obstetrics and gynecology* **194**, 10-13.

Bulletins-Obstetrics ACoP. (2004). ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Number 55, September 2004 (replaces practice pattern number 6, October 1997). Management of Postterm Pregnancy. *Obstetrics and gynecology* **104**, 639-646.

Campbell D, Scott KD, Klaus MH & Falk M. (2007). Female relatives or friends trained as labor doulas: outcomes at 6 to 8 weeks postpartum. *Birth* **34**, 220-227.

Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipetic S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K & Patterson CC. (2008). Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* **51**, 726-735.

Carroli G & Mignini L. (2009). Episiotomy for vaginal birth. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000081.

Cluett ER, Nikodem VC, McCandlish RE & Burns EE. (2004). Immersion in water in pregnancy, labour and birth. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000111.

Crowley P. (2000). Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000170.

- Chalmers B. (1992). WHO appropriate technology for birth revisited. *British journal of obstetrics and gynaecology* **99**, 709-710.
- Chez BF, Harvey MG & Harvey CJ. (2000). Intrapartum fetal monitoring: past, present, and future. *The Journal of perinatal & neonatal nursing* **14**, 1-18.
- Desseauve D, Fradet L, Lacouture P & Pierre F. (2017). Position for labor and birth: State of knowledge and biomechanical perspectives. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **208**, 46-54.
- Dietz HP & Exton L. (2016). Response to 'Every CS must count'. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* **56**, 556.
- Eckert K, Turnbull D & MacLennan A. (2001). Immersion in water in the first stage of labor: a randomized controlled trial. *Birth* **28**, 84-93.
- Gibbons L, Belizán JM, Lauer JA, Betrán AP, Merialdi M & Althabe F. (2010). The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. World Health Organization, <http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/30Csectioncosts.pdf>.
- Gordon NP, Walton D, McAdam E, Derman J, Gallitero G & Garrett L. (1999). Effects of providing hospital-based doulas in health maintenance organization hospitals. *Obstetrics and gynecology* **93**, 422-426.
- Gregory KD, Jackson S, Korst L & Fridman M. (2012). Cesarean versus vaginal delivery: whose risks? Whose benefits? *American journal of perinatology* **29**, 7-18.
- Gupta JK & Hofmeyr GJ. (2004). Position for women during second stage of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002006.
- Gupta JK, Hofmeyr GJ & Shehmar M. (2012). Position in the second stage of labour for women without epidural anaesthesia. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002006.
- Hodnett ED, Downe S & Walsh D. (2012). Alternative versus conventional institutional settings for birth. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000012.
- Indraccolo U, Calabrese S, Di Iorio R, Corosu L, Marinoni E & Indraccolo SR. (2010). Impact of the medicalization of labor on mode of delivery. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* **37**, 273-277.
- Kagawa Singer M, Dressler W, George S & Panel NIHE. (2016). Culture: The missing link in health research. *Social science & medicine* **170**, 237-246.
- Kang H. (2016). How to understand and conduct evidence-based medicine. *Korean journal of anesthesiology* **69**, 435-445.
- Li Y, Tian Y, Zhu W, Gong J, Gu L, Zhang W, Guo Z, Li N & Li J. (2014). Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology* **49**, 834-844.
- Little SE & Caughey AB. (2015). Induction of Labor and Cesarean: What is the True Relationship? *Clinical obstetrics and gynecology* **58**, 269-281.
- Lothian JA. (2000). Why natural childbirth? *The Journal of perinatal education* **9**, 44-46.
- MacDonald ME. (2011). The cultural evolution of natural birth. *Lancet* **378**, 394-395.
- MINSAL DCVDPyCdESdSP. (2008). *Manual de Atención Personalizada en el Proceso Reproductivo*. Trama Impresores S.A, Santiago, Chile.
- Olsen O & Clausen JA. (2012). Planned hospital birth versus planned home birth. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000352.
- Pates JA & Satin AJ. (2005). Active management of labor. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* **32**, 221-230, viii.
- Saccone G & Berghella V. (2015). Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American journal of obstetrics and gynecology* **213**, 629-636.
- Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I & Kaunitz AM. (2003). Labor induction versus expectant management for postterm pregnancies: a systematic review with meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* **101**, 1312-1318.
- Smyth RM, Markham C & Dowswell T. (2013). Amniotomy for shortening spontaneous labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006167.
- Snowden JM, Tilden EL, Snyder J, Quigley B, Caughey AB & Cheng YW. (2015). Planned Out-of-Hospital Birth and Birth Outcomes. *The New England journal of medicine* **373**, 2642-2653.
- Spong CY. (2015). Prevention of the first cesarean delivery. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* **42**, 377-380.
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD & Cardwell CR. (2008). A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **38**, 629-633.

Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, Shah A, Campodonico L, Bataglia V, Faundes A, Langer A, Narvaez A, Donner A, Romero M, Reynoso S, de Padua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A, maternal WHOgso & perinatal health research g. (2006). Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet* **367**, 1819-1829.

Waldenstrom U & Nilsson CA. (1993). Women's satisfaction with birth center care: a randomized, controlled study. *Birth* **20**, 3-13.

Waldenstrom U & Nilsson CA. (1994). Experience of childbirth in birth center care. A randomized controlled study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **73**, 547-554.

Weeks F, Pantoja L, Ortiz J, Foster J, Cavada G & Binfa L. (2016). Labor and Birth Care Satisfaction Associated With Medical Interventions and Accompaniment During Labor Among Chilean Women. *Journal of midwifery & women's health*.

Wei S, Wo BL, Qi HP, Xu H, Luo ZC, Roy C & Fraser WD. (2013). Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006794.

Wei SQ, Luo ZC, Xu H & Fraser WD. (2009). The effect of early oxytocin augmentation in labor: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* **114**, 641-649.

Westhoff G, Cotter AM & Tolosa JE. (2013). Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD001808.

Zielinski R, Ackerson K & Kane Low L. (2015). Planned home birth: benefits, risks, and opportunities. *International journal of women's health* **7**, 361-377.

Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la anemia por déficit de hierro en la mujer embarazada

Daniel Ernst ^{1*}, María José García-Rodríguez ¹, Jorge A. Carvajal ²

Resumen: La anemia es una condición altamente prevalente a nivel mundial y, el déficit de hierro, la causa más frecuente, sin excepción; la mujer embarazada está particularmente en riesgo dada la mayor demanda de hierro que la gestación significa. La anemia se asocia a mayor morbilidad y mortalidad materno-perinatal. En mujeres embarazadas sin anemia, la prevención, mediante el uso de multivitaminicos que contienen hierro en dosis de 30-60 mg de hierro elemental, ha demostrado ser efectiva y se recomienda durante todo el embarazo. En casos de anemia, el diagnóstico de déficit de hierro se establece cuando la ferritina es menor a 30 mg/L y/o la saturación de transferrina es menor a 20%. La severidad de la anemia y la situación temporal en el embarazo, son factores modificantes del tratamiento. En mujeres embarazadas, con hemoglobina ≥ 9.0 g/dL y que tengan < 34 semanas de embarazo, la indicación es tratamiento con hierro oral, en dosis de 100 mg al día, en días alternos, hasta normalizar los parámetros antes mencionados. Si la hemoglobina es < 9.0 g/dL, o el embarazo es ≥ 34 semanas, el uso de hierro intravenoso ha demostrado ser más efectivo en corregir la anemia y el déficit de hierro y en disminuir la morbilidad materno-perinatal. En estos casos, sugerimos el uso del hierro carboximaltosa, dado su perfil de seguridad y efectividad favorable. Recomendamos conocer y practicar estas recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la anemia por déficit de hierro durante el embarazo.

Palabras clave: Anemia; Hierro; Embarazo; Ferritina; Carboximaltosa; Chile.

Abstract: Anemia is a highly prevalent condition worldwide, and iron deficiency the most frequent cause, without exception; pregnant women are particularly at risk given the increased iron demand of gestation. Additionally, anemia directly correlates with increased maternal-perinatal morbidity and mortality. For non-anemic pregnant women, prevention using 30-60mg of elemental iron-containing multivitamins, has proven effective, and is recommended throughout all pregnancy. In the case of anemia, the diagnosis of iron deficiency is established when ferritin is under 30 mg/L or when transferrin saturation is under 20%. The severity of the anemia and the time course of pregnancy, are treatment determining factors. Pregnant women, with hemoglobin ≥ 9.0 g/dL, and < 34 weeks-pregnant, are best treated with oral iron, at dose of 100 mg of elemental iron, on alternate days, until all altered parameters are corrected. Otherwise, when hemoglobin is < 9.0 g/dL, or pregnancy is ≥ 34 weeks, intravenous iron has demonstrated to be more effective to normalize anemia, iron deficiency and diminish maternal-perinatal morbidity. In those cases, we suggest the use of carboximaltose iron, due to its favorable safety and efficiency profile. We recommend knowing and practicing these recommendations for the diagnosis and management of iron deficiency anemia during pregnancy.

Keywords: Anemia; Iron; Pregnancy; Ferritin; Carboximaltose; Chile.

Fecha de envío: 26 de enero de 2017 - Fecha de aceptación: 28 de abril de 2017

Anemia y déficit de hierro en Chile y el mundo

Una de cada tres personas en el mundo tiene anemia; la prevalencia es mayor en población femenina; siendo el déficit de hierro la primera causa de esta condición, a nivel mundial (Camaschella,

2015). De acuerdo a un gran estudio epidemiológico, que evaluó 187 países en el periodo 1990-2010 (Chile no estuvo representado), el 32,9% de la población mundial padece anemia; en Latinoamérica, la principal causa es el déficit de hierro, explicando el 62,3% de todos los casos de anemia (Kassebaum *et al.*, 2014).

(1) Departamento de Hematología-Oncología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

(2) Unidad de Medicina Materno Fetal. División de Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

*Autor de correspondencia: dmernst@uc.cl



En Chile, los resultados de la encuesta nacional de salud (ENS) (García, 2003) muestran que, en comparación con nuestros pares regionales, nuestro país tiene índices marcadamente menores de anemia, probablemente explicado por la implementación desde 1951 de harina de trigo fortificada con hierro, como medida preventiva. La prevalencia de anemia en mujeres en esta encuesta nacional de salud fue de 5,1%, sin embargo, la causa de esta anemia no fue evaluada directamente. Más reciente, un estudio del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) evaluó de manera retrospectiva la prevalencia de anemia y déficit de hierro en mujeres en edad reproductiva entre 1981 y 2010 (Rioset *et al.*, 2013). La prevalencia de anemia varió entre 6 y 10% en las diferentes décadas, usando como diagnóstico el valor de Hemoglobina (Hb) <12 gr/dL. Además, evaluó déficit de hierro usando ≥ 2 de 3 parámetros alterados (Ferritina <15 mg/L, Saturación de Transferrina (SatTF) <15%, Volumen Corpuscular Medio (VCM) <80 fL), en todos los periodos la causa más frecuente de anemia fue el déficit de hierro. Adicionalmente se destacó que, en la población sin anemia, entre 7 y 20% de las mujeres tienen depósitos de hierro disminuidos.

Impacto de la anemia en la mujer embarazada y recién nacido

Durante el embarazo existe un aumento absoluto de la masa eritrocitaria, sin embargo, la expansión del volumen plasmático es mayor, generando una disminución fisiológica de la concentración de hemoglobina y hematocrito (Whittaker *et al.*, 1996). Esta disminución de la concentración de hemoglobina/hematocrito es usualmente más profunda en el segundo trimestre del embarazo, cuando es normal que la Hb baje hasta 10,5 g/dL. La disminución fisiológica de la concentración de hemoglobina hace que la edad gestacional deba ser considerada al momento de diagnosticar anemia durante el embarazo; por ello, se recomienda efectuar el diagnóstico con Hb < 11,0 g/dL en el primer y tercer trimestre del embarazo, y Hb < 10,5 g/dL en el segundo trimestre (Bencaiova *et al.*, 2012).

La anemia en la mujer embarazada, similar a lo que ocurre con la población general, es muy frecuente. En población de Europa central y del este se estima que aproximadamente el 50% de las mujeres embarazadas padece anemia, siendo el déficit de hierro la causa más frecuente (Bencaiova *et al.*, 2012). Los factores de riesgo para desarrollo de anemia por déficit de hierro han sido extensamente estudiados; en el embarazo, los más importantes son el bajo nivel socioeconómico y el número de embarazos previos (Looker *et al.*, 1997; Vandevijvere *et al.*, 2013). La asociación entre bajo nivel socioeconómico y anemia se explica por múltiples razones, siendo de importancia las menores oportunidades de diagnóstico y tratamiento precoces y el bajo acceso a alimentos fortificados con hierro

(Stevens *et al.*, 2013). La asociación entre multiparidad y el riesgo de anemia se explica por los requerimientos mayores de hierro que significa cada embarazo; se estima que en cada embarazo de término, el requerimiento extra de hierro es cercano a 1000mg (Bothwell, 2000). Una mujer normal tiene basalmente 3000mg de hierro (50mg/Kg) (Muñoz, 2009), con absorción máxima de 1-2mg/día, explicando que luego de cada parto exista una significativa "deuda" de hierro.

La anemia durante el embarazo se asocia a mayor morbilidad materno-perinatal, siendo especialmente relevantes el mayor riesgo de: Parto prematuro, bajo peso al nacer, anemia materna post-parto, requerir soporte transfusional mortalidad materna y neonatal (Milman, 2011; Rahman *et al.*, 2016). Esta relación entre anemia y peor resultado materno/perinatal está determinada probablemente por el ambiente y el bajo nivel socioeconómico; así, ha sido demostrada en población asiática (Zhou *et al.*, 1998), pero no en población europea (Bencaiova & Breymann, 2014). Adicionalmente, el impacto del déficit de hierro sin anemia cada vez se reconoce más en población de embarazadas en riesgo.

El déficit de hierro *per se* se asocia a múltiples síntomas tales como: Fatigabilidad, irritabilidad, prurito, regurgitación, alteración del tránsito gastrointestinal, sueño no reparador, síndrome de piernas inquietas, aumento de infecciones y depresión post-parto; estos síntomas pueden exacerbarse en el embarazo y también en el puerperio (Milman, 2011; Picchiatti *et al.*, 2012). Sin embargo, no se ha demostrado que el déficit de hierro no asociado a anemia, durante el embarazo, se relacione con un peor resultado materno/perinatal.

Diagnóstico de déficit de hierro en el embarazo.

La mujer mantiene un metabolismo fisiológico del hierro durante todo el período del embarazo y puerperio. Es de gran importancia, al momento de elegir una estrategia de prevención y tratamiento, considerar que normalmente la absorción máxima de hierro es 1-2 mg/día, que es similar a las pérdidas diarias (Hentze *et al.*, 2010). Esta absorción, en estados de necesidad de hierro, puede aumentar a un máximo de 15-20 mg/día, especialmente a través de la absorción de hierro heme. Además, en la mujer embarazada, la hepcidina se encuentra baja o suprimida, por lo que la absorción de hierro en el duodeno está normalmente aumentada (van Santen *et al.*, 2013). Si se considera el requerimiento adicional que el embarazo supone a la mujer (1000mg), la absorción extra diaria debiese ser de 3mg durante todo el periodo del embarazo, lo que no se logra simplemente a través de la dieta.

El diagnóstico de déficit de hierro se puede realizar a través de varias pruebas de laboratorio. Por muchos años, los más usados son: microcitosis (VCM <80), ferritina disminuida (<12 mg/L), SatTF

disminuida (<16%), aumento del receptor soluble de transferrina y la concentración de hemosiderina en médula ósea, que es considerada como el *The Gold Standard* (2001). No obstante, varios estudios sugieren que el límite de ferritina para detectar déficit de hierro debe ser 30 mg/L, con lo que la sensibilidad aumenta desde 25% a 92% (si comparamos con punto de corte de 12mg/L, nivel de normalidad fijado en nuestro medio), manteniendo 98% de especificidad (Mast *et al.*, 1998). De la misma manera, si se usa como valor de corte SatTF <20%, se aumenta la sensibilidad, sin disminuir la especificidad. Dado que las mujeres embarazadas no están "inflamadas" (hepcidina normal-baja), se recomienda hacer el diagnóstico de déficit de hierro cuando la ferritina es <30 mg/L o la SatTF <20%. Si la mujer tiene comorbilidades inflamatorias (p.ej.: lupus sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal crónica, etc.), extrapolando la evidencia disponible en pacientes nefrópatas, se recomienda usar como punto de corte una ferritina <100 mg/L, manteniendo SatTF <20%.

Prevención de anemia por déficit de hierro en el embarazo

Sin duda la prevención es la mejor estrategia para evitar las complicaciones materno/perinatales de la anemia. Considerando la gran necesidad de hierro de la mujer embarazada, por muchos años se ha buscado prevenir mediante suplementación oral. La primera recomendación emitida por la organización mundial de la salud (OMS) fue en 1959, recomendando a toda mujer embarazada la ingesta diaria de 60mg de hierro elemental (HE), durante todo el embarazo. En 2012, la OMS publicó una actualización de su guía de suplementación, confirmando esta afirmación, aunque ampliando el rango de dosis diaria a 30-60mg diarios(OMS, 2012). Con motivo de esta actualización, se realizó una revisión sistemática para evaluar el impacto de la suplementación con hierro oral en prevención primaria (Pena *et al.*, 2012b). Los resultados de esta revisión sistemática demostraron que la suplementación con hierro oral previene significativamente el bajo peso de nacimiento con RR 0.81 (<2500 gramos), no siendo significativo el valor para prevenir muerte neonatal ni parto pre-término. Es destacable que el valor absoluto de peso del recién nacido que se gana al suplementar hierro es 30,81 gramos. En cuanto al impacto en la madre, la suplementación disminuye significativamente la anemia materna (RR 0,30) y el déficit de hierro materno (RR 0,43). No fue significativo el resultado para disminuir muerte materna ni riesgo de infecciones. El grado de evidencia fue bajo a moderado. Una revisión sistemática de la *US Preventive Services Task Force* confirmó que la suplementación con hierro de modo rutinario en el embarazo mejora los parámetros hematológicos maternos, pero no logró demostrar mejoría significativa en los resultados clínicos de morbilidad materna/perinatal (Cantor *et al.*, 2015).

Cómo y con qué aportar hierro durante el embarazo no está claro. La tolerancia gastrointestinal de la mujer embarazada está disminuida y especialmente el hierro oral se asocia a malestar gastrointestinal y constipación, por lo que el primer punto a considerar es elegir la terapia que produzca la menor sintomatología posible. Dentro de las alternativas, la sal de fumarato parece ser la mejor tolerada, y el sulfato, la peor. No obstante, no hay comparaciones prospectivas que permitan afirmar con certeza lo anterior y, en casos de intolerancia, es sugerible intentar diferentes sales o complejos de hierro disponibles, antes de suspender la suplementación. Con el mismo objetivo, también se ha evaluado la dosis diaria versus intermitente, la última interpretada como dosis variables entre una hasta tres veces por semana. Una revisión sistemática, que comparó estudios en los que se aportaba hierro oral en esquema diario versus días alternos, no demostró diferencias en cuanto a resultados perinatales (bajo peso de nacimiento y riesgo de parto prematuro) ni a resultados maternos (riesgo de anemia al término del embarazo y muerte materna) (Pena *et al.*, 2012a). Por el contrario, sí se demostró que el uso diario se asocia, significativamente, a un mayor riesgo de efectos adversos (RR 0,56; IC 0,37-0,84). Esto es consistente con los hallazgos recientes de un estudio en mujeres no anémicas, con deficiencia de hierro (ferritina <20 mg/L), donde se demostró que la suplementación diaria produce un alza de hepcidina, que inhibe la absorción de la dosis del día siguiente (Moretti *et al.*, 2015).

Tratamiento de la anemia durante el embarazo

Aplicando el estándar de manejo de una persona no embarazada con déficit de hierro durante el embarazo, el tratamiento de elección será hierro oral en días continuos (VO), salvo que exista una causa que impida su absorción, o cuando se haya demostrado fracaso al tratamiento con este. Sin embargo, dado que en el embarazo se agrega la necesidad de normalizar el déficit de hierro con la mayor celeridad posible, algunos investigadores han evaluado el uso de hierro intravenoso (IV) en esta población de pacientes. Las conclusiones de los escasos y heterogéneos estudios publicados son que el aporte de hierro IV, en comparación con la VO, logra recuperar la Hb más rápidamente (2-4 semanas antes), logra ferritinas más elevadas y tiene menos probabilidad de que al término del embarazo la madre tenga anemia y/o déficit de hierro residual (Al RA *et al.*, 2005; Khalafallah *et al.*, 2010; Breyman *et al.*, 2011).

La mayoría de los estudios usaron el sulfato ferroso oral como grupo control y el hierro sacarosa intravenosa como grupo experimental. Las dosis de hierro IV en la mayoría de los casos fue calculada con la fórmula de Ganzoni modificada (Figura 1), administrándose en promedio en 5 días alternos; la mayoría de las mujeres recibió entre 500 y 900 mg totales de hierro. En todos los casos, no hubo efectos

adversos significativos asociados a la terapia IV en la mujer ni tampoco en el recién nacido. Ninguno de los estudios demostró que el hierro IV tuviese impacto en aumentar el peso del recién nacido, evitar tasas de parto pretérmino ni otras complicaciones, aunque ninguno de ellos estuvo diseñado para demostrar esos resultados.

$$\text{Dosis total (mg)} = \text{Peso (Kg)} \times [\text{Hb deseada} - \text{Hb actual (g/dL)}] \times 2.4 (\text{k}) + 500 (\text{d})$$

Figura 1: Fórmula de Ganzoni

Por muchos años se ha buscado la manera de administrar grandes cantidades de hierro IV en una dosis única, de manera segura y efectiva. El hierro carboximaltosa (aprobado por la FDA en 2013) parece cumplir con las expectativas para el hierro IV "ideal", ya que en una dosis única administrada en 15 minutos es posible aportar hasta 1000 mg con tolerancia y seguridad al menos comparables al hierro sacarosa (Keating, 2015).

Por lo anterior, se esperaban los resultados del estudio FER-ASAP (Breyman *et al.*, 2016). Este estudio multicéntrico, fase IIIb, aleatorizó prospectivamente a 252 mujeres embarazadas (16-33 semanas de gestación) con anemia leve a moderada (Hb 8,0 – 11,0g/dL) y déficit de hierro (ferritina \leq 20 mg/L), a recibir tratamiento con hierro IV como carboximaltosa versus hierro VO como sulfato ferroso en dosis de 200 mg al día en dos tomas diarias de 100 mg, por un total de 12 semanas. La dosis de hierro IV varió, según Hb basal y peso de la mujer, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, entre 1000 y 1500 mg, en una a tres dosis con intervalos semanales. El resultado primario del estudio fue el incremento de Hb a 3 semanas del comienzo de la terapia, siendo similar para ambas ramas (1,23 vs 0,96 gr/dL, terapia IV v/s VO respectivamente), pero las mujeres que recibieron hierro IV tuvieron mayor probabilidad de normalizar la anemia (84 vs 70%; Hb $>$ 11,0 gr/dL) y lo hicieron más rápido (3,4 vs 4,3 semanas). Además, el grupo que recibió hierro IV logró mayor aumento de ferritina y SatTF al momento del parto. Se realizaron encuestas de calidad de vida y funcionalidad social, siendo ambas significativamente mejores para el grupo tratado con hierro IV. En cuanto a seguridad, la tasa de efectos adversos severos fue similar en ambas ramas. En el grupo de hierro IV, hubo un evento de broncoespasmo durante la infusión, debiendo suspenderse la administración, sin mayores complicaciones. Finalmente, no hubo diferencias entre grupos en relación a peso ni en parámetros hematológicos del recién nacido.

Discusión y recomendaciones

El continuo entre déficit de hierro y anemia por déficit de hierro es enormemente prevalente en el mundo y Chile no parece ser la excepción. Si estimamos que entre el 5 y el 10% de las mujeres en edad fértil en Chile tienen anemia, y habiéndose demostrado

el impacto perinatal de esta condición, resulta evidente que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la anemia durante el embarazo, son indispensables. (Tablas 1 y 2).

Tabla 1: Criterios diagnósticos de déficit de hierro y anemia en la mujer embarazada

	Variable	Valor
Déficit de Hierro #		
	Ferritina	< 30 mg/L
	Saturación de Transferrina	< 20%
Anemia*		
	Hemoglobina	
	1er y 3er trimestres	< 11 gr/dL
	2do trimestre	< 10,5 gr/dL

* = En cualquier momento del embarazo, Hemoglobina < 9,0 gr/dL se considera anemia severa

= En mujeres con comorbilidades inflamatorias, debe considerarse déficit de hierro: ferritina < 100 µg/L y/o SatTF < 20%.

Tabla 2: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de anemia por déficit de hierro en la mujer embarazada

Solicitar hemograma el inicio de control prenatal, y a las 28 semanas, en todas las mujeres ^a.

Si se descarta anemia, iniciar suplementación con un multivitamínico que contenga entre 30-60 mg de hierro elemental. En caso de mala tolerancia, usar un multivitamínico libre de hierro, y agregar la suplementación con hierro en días alternos.

Incluir el estudio de cinética de hierro (Saturación de Transferrina y Ferritina) en toda embarazada con diagnóstico de anemia, antecedente de déficit de hierro o portadoras de patología que afecte la absorción de hierro ^b.

En presencia de depósitos normales de hierro (ferritina > 30 mg/L y saturación de transferrina > 20%), continuar suplementación con multivitamínico que contenga 30-60mg de hierro elemental ^c.

En presencia de criterios de déficit de hierro (ferritina < 30 mg/L o saturación de transferrina < 20%), indicar tratamiento ^d.

- Si la Hemoglobina es \geq 9,0 gr/dL y el embarazo es <34 semanas, indicar tratamiento con hierro oral, dosis de 100 mg de hierro elemental en días alternos, hasta normalizar hemoglobina y cinética de hierro ^{e,d}.
- Si la Hemoglobina es < 9,0 gr/dL o el embarazo es \geq 34 semanas, indicar tratamiento con hierro intravenoso. La dosis depende del tipo de hierro intravenoso a usar ^{e,f}.

En todas las mujeres que tuvieron tratamiento por déficit de hierro, con o sin anemia, indicar seguimiento postnatal, con hemograma y cinética de hierro (ferritina y saturación de transferrina), cada 4-6 meses durante el primer año, hasta que la hemoglobina/hematocrito y la cinética de hierro se encuentren en rangos normales.

a: si un hemograma no es posible, al menos debe solicitarse un hematocrito

b: debe realizarse durante el primer trimestre del embarazo. Incluir en este grupo a mujeres con antecedente de hemorragia puerperal en su embarazo anterior.

c: de preferencia sal de fumarato.

d: si se completa tratamiento durante el embarazo, luego debe continuar con dosis de suplementación.

e: de preferencia hierro carboximaltosa.

f: repetir dosis en caso de que no se normalicen los depósitos de hierro; no antes de una semana de administrada la dosis anterior.

La deficiencia en hierro es también altamente prevalente en la población de mujeres embarazadas (aproximadamente 30%). La determinación de la ferritina y saturación de hierro en toda mujer embarazada es deseable, sin embargo, el costo-efectividad de dicha estrategia no ha sido evaluado para sugerirlo dentro del estudio de tamizaje universal de la mujer embarazada. En mujeres con anemia, especialmente en aquellas con anemia severa, el estudio de cinética de hierro es indispensable para orientar el tratamiento. (Tabla 2).

Debemos considerar que existen poblaciones de mujeres embarazadas de mayor riesgo, que no han sido aún estudiadas como, por ejemplo, aquellas con patología gastrointestinal crónica que limite la tolerancia o absorción de hierro oral, la población con cirugía bariátrica previa, las mujeres con dieta libre de hierro heme (vegetarianas, veganas, etc.) y las portadoras de comorbilidades inflamatorias que impiden la correcta absorción de hierro enteral. En estas mujeres, obtener la cinética de hierro es recomendable, idealmente al inicio del embarazo, dado que es muy probable que sea necesario usar hierro IV.

Para mejorar la capacidad diagnóstica, es recomendable actualizar los límites de detección del déficit de hierro en nuestros test de laboratorio disponibles. Para mujeres sin comorbilidades, ferritina < 30 mg/L y/o SatTF <20% son diagnósticos de déficit de hierro absoluto y tienen siempre indicación de tratamiento. En mujeres con comorbilidades inflamatorias, debe considerarse déficit de hierro cuando la ferritina es < 100 mg/L y/o SatTF <20%. (Tabla 1).

El impacto que tiene hacer el diagnóstico y tratar el déficit de hierro de forma oportuna es probablemente mayor a lo que podemos concluir de los estudios disponibles. La corrección de este déficit podría, además de corregir parámetros hematológicos en la madre, mejorar el resultado perinatal e incluso el desarrollo neurológico infantil; aunque esto último resta por ser demostrado.

La mejor estrategia de prevención de anemia durante el embarazo parece ser mediante el uso de suplementos de hierro que contengan 30-60 mg de hierro elemental. La evidencia científica hoy disponible demuestra que el suplemento de multivitamínicos con hierro y ácido fólico es superior a la suplementación solo con hierro durante el embarazo. La más reciente revisión sistemática demostró que el uso de multivitamínicos se asoció a una significativa reducción en la tasa de: bajo peso al nacer, restricción de crecimiento fetal y muerte fetal in útero (Haider & Bhutta, 2015). De este modo, recomendamos que, como medida de prevención, toda mujer embarazada reciba multivitamínicos, pero cuidando que contengan 30-60 mg de hierro en cada comprimido. Dado que el uso continuo versus intermitente en la suplementación con hierro es similar en efectividad, si la mujer tiene buena

tolerancia gastrointestinal, parece adecuado el uso diario dentro del suplemento antenatal. Pero si la mujer no tolera adecuadamente estos comprimidos, debe considerarse el uso de suplementos vitamínicos libres de hierro y, adicionalmente, agregar hierro VO en dosis bajas en días alternos (3-4 días a la semana), durante todo el embarazo. (Tabla 2).

El embarazo es una situación donde los paradigmas del tratamiento de la anemia por déficit de hierro se ven fuertemente cuestionados. Teniendo en cuenta que, si la mujer ya tiene anemia por esta causa, además de tratarla debemos considerar los altos requerimientos de hierro que supone el embarazo; de este modo, el tratamiento con hierro oral parece ser una alternativa adecuada solo en los casos de anemia leve y cuando existe suficiente tiempo para que el tratamiento corrija el déficit. Las diferentes sociedades de obstetricia definen distintos puntos de corte en Hb y semanas de embarazo para elegir la VO versus la IV (Breyman *et al.*, 2011). En Chile no existe definición al respecto, nuestra recomendación es usar los límites de Hb < 9,0 gr/dL y/o semana ≥ 34 , para el uso de hierro IV como primera medida. Además, debe considerarse siempre el antecedente de fracaso previo de la suplementación oral y la existencia de comorbilidades que limiten la tolerancia o la absorción. Los resultados de los estudios descritos además aportan evidencia suficiente en cuanto a efectividad y seguridad, para favorecer al hierro carboximaltosa como la mejor alternativa de tratamiento en esta población.

Finalmente, la mujer que tuvo anemia durante el embarazo debe considerarse de alto riesgo de recaída en su vida post-parto, especialmente (aunque no exclusivamente) en futuros embarazos. Recomendamos que estas mujeres sean controladas con cinética de hierro, al menos 2 o 3 veces durante el primer año post-parto, para asegurar que los depósitos estén continuamente repletados y que el mecanismo que desencadenó la anemia o el déficit de hierro, esté corregido. En las mujeres de mayor riesgo, donde el mecanismo de pérdida de hierro o mala absorción de este no sea corregible, debe mantenerse seguimiento continuo y planificar una estrategia de suplementación o tratamiento intermitente.

Referencias

- Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L & Haberal A. (2005). Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* **106**, 1335-1340.
- Bencaiova G & Breyman C. (2014). Mild anemia and pregnancy outcome in a Swiss collective. *J Pregnancy* **2014**, 307535.
- Bencaiova G, Burkhardt T & Breyman C. (2012). Anemia--prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med* **23**, 529-533.

- Bothwell TH. (2000). Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* **72**, 257S-264S.
- Breymann C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G & Rehman R. (2011). Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med* **39**, 113-121.
- Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J & investigators F-A. (2016). Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*.
- Camaschella C. (2015). Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* **372**, 1832-1843.
- Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I & McDonagh M. (2015). Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* **162**, 566-576.
- García P. (2003). Resultados I Encuesta de Salud, Chile 2003, ed. Minsal. http://www.minsal.cl/estudios_encuestas_salud/. (consultado 17 de octubre de 2016).
- Haider BA & Bhutta ZA. (2015). Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004905.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B & Camaschella C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* **142**, 24-38.
- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP, Flaxman SR, Pullan RL, Brooker SJ & Murray CJ. (2014). A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* **123**, 615-624.
- Keating GM. (2015). Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* **75**, 101-127.
- Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L, Ball MJ, Seaton D, Brain T & Rasko JE. (2010). A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med* **268**, 286-295.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW & Johnson CL. (1997). Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* **277**, 973-976.
- Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C & Scott MG. (1998). Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* **44**, 45-51.
- Milman N. (2011). Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* **90**, 1247-1253.
- Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Melse-Boonstra A, Brittenham G, Swinkels DW & Zimmermann MB. (2015). Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* **126**, 1981-1989.
- Muñoz M. (2009). An update on iron physiology. *World Journal of Gastroenterology* **15**, 4617.
- Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T & Viteri FE. (2012a). Inter-mittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* **7**, CD009997.
- Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T & Viteri FE. (2012b). Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, CD004736.
- Picchiatti DL, Wang VC & Picchiatti MA. (2012). Intravenous iron given prior to pregnancy for restless legs syndrome is associated with remission of symptoms. *J Clin Sleep Med* **8**, 585-586.
- Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, Ota E, Gilmour S & Shibuya K. (2016). Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* **103**, 495-504.
- Rios-Castillo I, Brito A, Olivares M, Lopez-de Romana D & Pizarro F. (2013). Low prevalence of iron deficiency anemia between 1981 and 2010 in Chilean women of childbearing age. *Salud Publica Mex* **55**, 478-483.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, Peña-Rosas JP, Bhutta ZA & Ezzati M. (2013). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet Global Health* **1**, e16-e25.
- van Santen S, Kroot JJ, Zijderveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman ME & Swinkels DW. (2013). The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med* **51**, 1395-1401.

Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Egli I & Moreno-Reyes R. (2013). Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. *J Acad Nutr Diet* **113**, 659-666.

Whittaker PG, Macphail S & Lind T. (1996). Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* **88**, 33-39.

WHO. (2001). Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention, and Control. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/. (consultado el 5 de diciembre de 2016).

WHO. (2012). *Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women*. Geneva: World Health Organization, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132248/>. (consultado el 05 de diciembre de 2016).

Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X & Stoltzfus RJ. (1998). Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* **148**, 998-1006.

Estatinas en enfermedad renal crónica

Roberto Jalil M. ¹, Rodrigo Sepúlveda P. ¹, Antonio Arteaga Ll. ², Alberto Maiz G. ², Attilio Rigotti R. ²

Resumen: La enfermedad renal crónica constituye una patología de prevalencia e impacto creciente en la población mundial por sus múltiples complicaciones, incluyendo un riesgo cardiovascular aumentado, que representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes nefróticos crónicos. Sin embargo, la relevancia de las dislipidemias, especialmente, la hipercolesterolemia LDL, en el deterioro de la función renal y desarrollo de aterosclerosis en sujetos con daño renal crónico no ha sido claramente establecida. Esta situación ha generado controversia sobre el beneficio real del uso de hipolipemiantes en estos pacientes. En base a la evidencia disponible, incluyendo estudios clínicos recientes, la recomendación más apropiada sugiere que el uso de terapia hipolipemiente basada en estatinas (con o sin ezetimiba) es beneficioso desde un punto de vista cardiovascular en nefróticos crónicos con insuficiencia renal leve a moderada antes de la diálisis. Por otro lado, no existe evidencia definitiva para apoyar el uso rutinario de este tipo de hipolipemiantes en el manejo del deterioro de la filtración glomerular y/o la proteinuria. Basándose en la evidencia analizada en esta revisión, las futuras guías clínicas para el manejo del daño renal crónico deberán incorporar el uso de estatinas y/o ezetimiba como un elemento más dentro del armamento terapéutico de este tipo de pacientes.

Palabras clave: hipolipemiantes; estatinas; enfermedad renal crónica; diálisis.

Abstract: Chronic kidney disease is a condition of increasing prevalence and impact on the world population by its many complications, including increased cardiovascular risk that represents the leading cause of morbidity and mortality in chronic nephropathy patients. However, the relevance of dyslipidemia, especially high LDL cholesterol, in the impairment of renal function and development of atherosclerosis in subjects with chronic kidney disease has not been clearly established. This situation has generated controversy regarding the real benefit of use of lipid-lowering therapy in these patients. Based on available evidence, including recent clinical studies, the most appropriate recommendation suggests that the use of lipid-lowering therapy based on statins (with or without ezetimibe) is beneficial from a cardiovascular standpoint in chronic nephropathy with mild to moderate renal failure before dialysis. On the other hand, there is no definitive evidence to support the routine use of lipid lowering drugs in the management of impaired glomerular filtration and/or proteinuria. Based on the evidence discussed in this review, future clinical guidelines for management of chronic renal damage should incorporate the use of statins and/or ezetimibe as a key element in the therapeutic armamentarium to be applied in these patients.

Keywords: Lipid-lowering drugs; Statins; Chronic Kidney Disease; Dialysis.

Fecha de envío: 5 de marzo de 2017 - Fecha de aceptación: 30 de abril de 2017

Introducción

En la actualidad, la enfermedad renal crónica constituye una patología de prevalencia creciente, cuya magnitud está asociada, entre otras variables epidemiológicas, al envejecimiento poblacional y a dos patologías crónicas asociadas: la hipertensión arterial y la diabetes. El incremento en la prevalencia de la enfermedad renal crónica ha llegado a ser un problema importante de salud pública en el mundo occidental, tanto por su morbilidad asociada como por su impacto económico.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una alteración estructural y/o funcional de los riñones de más de tres meses de duración (NKF, 2002). Las alteraciones estructurales se objetivan a través del examen de orina (principalmente con la aparición de proteinuria) o del análisis de la estructura del riñón (predominantemente usando la ecotomografía). Desde el punto de vista funcional, la enfermedad renal crónica se clasifica en cinco etapas, de acuerdo a su gravedad, siendo la etapa 5 sinónimo de insuficiencia renal terminal (NKF, 2002). Si bien no hay estudios

(1) Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile

(2) Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile

*Autor de correspondencia: rjalil@med.puc.cl



precisos sobre la prevalencia de ERC, se sabe que la etapa 5 representa solamente la parte visible de un iceberg epidemiológico, en que los estadios 1 a 4 son de mayor frecuencia. Estos datos indican una prevalencia global de ERC cercana al 11% de la población de EE. UU. Que presenta algún grado de deterioro de la función renal. En Chile, la información disponible derivada de la última Encuesta Nacional de Salud, muestra alteración de la función renal en 6,7% de la población y Velocidad de Filtración Glomerular estimada (eVFG) <60 mL/min en 2,7%. La población chilena actualmente en hemodiálisis es de 19.071 pacientes (1.060 PMP).

La ERC tiene múltiples impactos en la morbimortalidad poblacional. Sin duda, la cara más evidente de esta patología es la evolución hacia la falla renal terminal, la cual requiere terapia de sustitución renal mediante diálisis o trasplante. Sin embargo, existe otro aspecto, menos evidente, pero de igual importancia desde el punto de vista epidemiológico: el riesgo cardiovascular aumentado que se asocia a la nefropatía crónica. De hecho, la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de morbimortalidad en pacientes nefróticos crónicos. Así, el daño renal crónico en etapa 5 (pacientes con eVFG <15 mL/min o en diálisis) se asocia a un riesgo cardiovascular >20% a 10 años plazo, por lo cual algunas recomendaciones clínicas sugieren que los pacientes con nefropatía crónica avanzada sean considerados como pacientes con riesgo equivalente a sujetos coronarios (K/DOQI Group, 2003; Catapano *et al.* 2011).

Como en toda enfermedad metabólica, son fundamentales los cambios en el estilo de vida: adaptar un patrón dietético según los requerimientos calóricos, priorizando verduras, frutas, granos, pescado, lácteos y productos bajos en grasa (solo 5% de las calorías totales como grasas saturadas). Limitar ingesta de sodio (1,5-2,4 g/dL), dulces, bebidas y carnes rojas. Realizar ejercicio aeróbico 150 minutos semanales de actividad física moderada o 75 minutos de actividad vigorosa. La actividad física permite disminuir el colesterol no-HDL en 6 mg/dL y los cambios dietarios en 12 mg/dL, además de disminuir la morbimortalidad cardiovascular (Eckel *et al.*, 2014). No se encuentra establecido el impacto de los cambios en estilo de vida para la ERC.

Las últimas guías sobre el manejo de la hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular en adultos detallan gran parte de la evidencia disponible, entregando valiosas conclusiones (Stone *et al.*, 2014). Se centra el objetivo del tratamiento en el riesgo cardiovascular, y no en disminuir niveles de lípidos en sangre. Las estatinas y su acción pleiotrópica son las que tienen un efecto beneficioso en la morbimortalidad cardiovascular, y no una disminución en los niveles de colesterol o triglicéridos. Tanto es así que disminuir lípidos con otros hipolipemiantes (como niacina o fibratos) no

disminuye el riesgo cardiovascular. Así, los niveles de lípidos son un marcador de riesgo cardiovascular y un elemento útil para evaluar la adherencia a terapia, pero no deben ser el eje del tratamiento. Las poblaciones definidas para iniciar estatinas en esta última revisión son: (1) pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) establecida, (2) LDL \geq 190 mg/dL, (3) diabéticos tipo 1 o 2 entre 45 – 70 años y/o (4) riesgo cardiovascular de ECA \geq 7,5%. En esta misma guía se desestima iniciar estatinas en pacientes con hemodiálisis por ausencia de beneficios demostrados.

Patogenia del daño cardiovascular en insuficiencia renal crónica

Las dislipidemias -incluyendo el aumento de los niveles séricos de colesterol LDL, de partículas LDL densas y pequeñas, de triglicéridos y la disminución del colesterol HDL- son factores que han sido implicados en la progresión del daño renal y aumento del riesgo cardiovascular asociado con la enfermedad renal crónica, como también lo han sido la hipertensión, la diabetes mellitus y el tabaquismo (Cuevas *et al.*, 1998; K/DOQI Group, 2003; Jara & Mezzano, 2008). Sin embargo, la asociación entre las dislipidemias, especialmente la hipercolesterolemia LDL, y el desarrollo de aterosclerosis y la progresión de la enfermedad coronaria en sujetos con daño renal crónico es controversial y se ve afectada por la frecuente comorbilidad asociada que presenta este tipo de pacientes.

De esta forma, la patogenia y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes nefróticos crónicos sería más compleja que aquella que desarrollan pacientes sin daño renal. Así, la naturaleza de la enfermedad vascular que surge en la insuficiencia renal crónica parece estar menos asociada con la aterosclerosis clásica. De hecho, se estima que un porcentaje significativo de la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones, que aparecen en los nefróticos, derivan de mecanismos no exclusivamente aterogénicos, incluyendo trastornos hemodinámicos, hidroelectrolíticos y alteraciones del metabolismo calcio/fósforo, entre otros (Jara & Mezzano, 2008; Drüeke *et al.*, 2010). Un mecanismo importante es la rigidez arterial que se produce con la progresión de la ERC, y que actualmente se considera como un factor de riesgo cardiovascular independiente (Briet *et al.*, 2012). Probablemente, en estos pacientes, el fenómeno de rigidez arterial propio de la edad y patologías metabólicas se exagere por trastornos del metabolismo calcio/fósforo. En el caso de pacientes con hemodiálisis, se agrega el estado inflamatorio crónico, el cual se ha asociado a mayor riesgo de patologías cardiovasculares y mayor mortalidad (Bergstrom *et al.*, 2000).

Por otra parte, no está claro ni definitivamente establecido, el impacto real que tienen los hipolipemiantes sobre la progresión del deterioro de la función renal. Además, el beneficio del uso de

terapia hipolipemiente basada en estatinas, en pacientes nefrópatas, sobre la morbilidad derivada de la enfermedad cardiovascular isquémica dependería del grado de avance del daño renal (pre- versus post-inicio de terapia renal de reemplazo). Estos dos aspectos constituyen los temas centrales de esta revisión a la luz de la evidencia científica disponible en la actualidad.

Impacto de la terapia hipolipemiente sobre el deterioro de función renal

Tanto en pacientes diabéticos y no diabéticos, la presencia de proteinuria es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal y un indicador pronóstico del daño renal terminal a mediano y largo plazo.

En modelos experimentales animales, se ha demostrado que las dislipidemias pueden generar daño glomeruloesclerótico; y que el uso de estatinas reduce la proteinuria y preserva la función renal en dichos modelos de estudio (Fried, 2008; Campese *et al.*, 2011).

Sin embargo, los datos que sustentan esta relación patogénica en humanos derivan en gran parte de análisis post-hoc de ensayos clínicos con otros objetivos primarios (Fried, 2008; Campese *et al.*, 2011) y su validez está limitada por varios factores confundentes. Aun haciendo salvedad de estas limitaciones, los efectos reportados para la interacción entre dislipidemias y la disminución de la función renal en humanos han sido bastante modestos. Adicionalmente, los estudios clínicos que han analizado el impacto del uso de estatinas sobre la progresión del daño renal han mostrado resultados contradictorios. Algunos reportan reducción del deterioro de la función renal (Bianchi *et al.*, 2003; Tonelli *et al.*, 2003; Athyros *et al.*, 2004; Tonelli *et al.*, 2005; Shepherd *et al.*, 2007), mientras otros no muestran ningún efecto diferente al observado en los grupos tratados con placebo (Atthobari *et al.*, 2006; Rahman *et al.*, 2008; Haynes *et al.*, 2014). El meta-análisis publicado por Cochrane muestra que los pacientes con daño renal pre-diálisis tratados con estatinas versus placebo reducirían la proteinuria, aunque no modifican significativamente el deterioro de la filtración glomerular (Navaneethan *et al.*, 2009). Sin embargo, un reciente meta-análisis sobre estatinas y *outcomes* en nefrópatas muestra beneficios tanto en disminución de proteinuria como en menor pérdida de filtración glomerular (Su *et al.*, 2016).

En trabajos con pacientes diabéticos y no diabéticos (PLANET I y II, respectivamente) con proteinuria e hipercolesterolemia, el uso de atorvastatina 80 mg/día atenuó la velocidad de progresión de la proteinuria, sin efecto significativo sobre la filtración glomerular (Keller, 2010). Por el contrario, la rosuvastatina (10 o 40 mg/día) no redujo la proteinuria, mientras que su uso en dosis altas determinó deterioro de la función glomerular (Keller, 2010). La pravastatina y fluvastatina tampoco demostraron reducir la proteinuria en ERC

(Atthobari *et al.*, 2006; Ruggerenti *et al.*, 2010). Por lo tanto, estos estudios indicarían que la atorvastatina tiene un efecto superior a rosuvastatina, pravastatina y fluvastatina, desde la perspectiva funcional renal evaluada mediante proteinuria. Sin embargo, se requieren estudios adicionales prospectivos para definir si este efecto diferencial del tipo de estatinas utilizado sobre la funcionalidad renal se traduce finalmente en un impacto real sobre la progresión a diálisis o muerte por causa renal en este tipo de pacientes.

Teniendo en cuenta toda esta evidencia, la terapia con estatinas actualmente no se recomienda como estrategia básica para protección renal en pacientes nefrópatas. Los efectos de las estatinas sobre la proteinuria y la filtración glomerular parecen ser bastante modestos y poco consistentes, se relacionan con la dosis y el tipo de estatina usada, y es probable que el beneficio se limite a aquellos pacientes que no están recibiendo una terapia óptima (p.e., inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) para enfrentar su patología renal crónica.

Impacto de la terapia hipolipemiente sobre la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en nefropatía crónica

Múltiples estudios prospectivos randomizados han demostrado resultados positivos sobre los eventos cardiovasculares como consecuencia del uso de estatinas en pacientes con función renal normal y en riesgo de patología isquémica de origen aterosclerótico (NCEP Expert Panel, 2002; Grundy *et al.*, 2004). Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada han sido generalmente excluidos de estos grandes estudios diseñados para evaluar el efecto del tratamiento con estatinas sobre prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares debido a la alta morbilidad y mortalidad de estos pacientes, así como el posible riesgo de efectos adversos de este tipo de fármacos usados en esta condición patológica.

A pesar de la escasez de datos, los meta-análisis y análisis post-hoc de estudios que han incluido pacientes con insuficiencia renal leve a moderada pre-diálisis han sugerido beneficios derivados de la terapia con estatinas (tabla 1) (Navaneethan *et al.*, 2009; Palmer *et al.*, 2014). Por ejemplo, un meta-análisis (Navaneethan *et al.*, 2009) mostró que el uso de estatinas versus placebo en pacientes con daño renal pre-diálisis se asoció a una disminución de 42 mg/dL en los niveles de colesterol LDL en forma concomitante con reducciones de 19% y 20% en mortalidad cardiovascular y total, respectivamente. Sin embargo, esta evidencia favorable, deriva de análisis post-hoc en estudios que no fueron diseñados específicamente para evaluar el impacto de la reducción de los niveles séricos de colesterol LDL sobre el riesgo cardiovascular en nefrópatas crónicos pre-diálisis.

El estudio clínico SHARP (*Study of Heart And Renal Protection*), el primer trabajo prospectivo centrado en el uso de hipolipemiantes en enfermedad renal crónica pre- y post-diálisis (Baigent *et al.*, 2011), ha permitido contar con evidencia más categórica en este sentido. Este estudio de prevención primaria comparó el uso de terapia hipolipemiente combinada (simvastatina 20 mg/día + ezetimiba 10 mg/día) versus placebo en 9.270 nefrópatas crónicos \geq de 40 años de edad y que se encontraban en pre-diálisis (creatininemia \geq 1,7 mg/dL en hombres y \geq 1,4 mg/dL en mujeres) o dializados, y que fueron seguidos por un promedio de 4,9 años. Los resultados demostraron una reducción global significativa de 17% en la aparición de un primer evento aterosclerótico isquémico mayor (definido como muerte coronaria, infarto miocárdico agudo, accidente vascular cerebral no hemorrágico o cualquier tipo de revascularización). En comparación con placebo, los niveles de colesterol LDL se redujeron en un 40% y 30% en el grupo con terapia hipolipemiente combinada al primer año y a los 2,5 años de seguimiento; mientras que la tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos, aunque se reportó una mayor tasa de discontinuación de la terapia hipolipemiente por mialgias. En el subgrupo de 6.247 pacientes con nefropatía crónica pre-diálisis (eVFG promedio de 27 mL/min), pero no en aquellos que estaban en diálisis, se produjo una reducción de un 22% de eventos clínicos en los sujetos tratados con simvastatina/ezetimiba con un riesgo relativo que fue significativamente menor que el grupo control.

En base al estudio SHARP (Baigent *et al.*, 2011) y los análisis post-hoc de estudios previos (Navaneethan *et al.*, 2009), actualmente se puede recomendar el inicio de terapia hipolipemiente que reduce el colesterol LDL en pacientes con enfermedad renal crónica que todavía no necesitan diálisis con el objetivo de prevenir los eventos cardiovasculares isquémicos de origen aterosclerótico. De hecho, esta ha sido la recomendación específica que emitió recientemente la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. y las guías KDIGO (Wanner & Tonelli, 2014) para la indicación de terapia hipolipemiente combinada en nefrópatas crónicos.

En contraste, y a pesar de la reducción significativa en los niveles de colesterol LDL, el uso de atorvastatina en el estudio 4-D (Wanner *et al.*, 2005), rosuvastatina en el estudio AURORA (Fellström *et al.*, 2009) y simvastatina/ezetimiba en el estudio SHARP (Baigent *et al.*, 2011); no se demostró ningún beneficio clínico significativo y definitivo de la terapia con estatinas (o su combinación con ezetimiba) en pacientes nefrópatas sometidos a terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o peritoneodiálisis). Sin embargo, el análisis post-hoc de AURORA y 4-D mostraron beneficios en los pacientes diabéticos en diálisis (Holdaas *et al.*, 2011) y en aquellos dializados con niveles de LDL superiores a 145 mg/dL (März *et al.*, 2011), respectivamente;

mientras que el estudio SHARP (Baigent *et al.*, 2011) mostró una tendencia (10%, pero sin alcanzar diferencia significativa) hacia un beneficio del uso de simvastatina/ezetimiba en sujetos en diálisis con respecto al grupo control, sobre la incidencia de eventos clínicos de origen aterosclerótico.

La explicación más probable para estos resultados discordantes sobre el uso de hipolipemiantes en los pacientes nefrópatas pre- versus post-diálisis, se debe a diferencias patogénicas en los eventos cardiovasculares de sujetos con enfermedad renal leve o moderada versus aquellos en etapa terminal. Así, se sabe que \approx 2/3 de todas las muertes cardíacas de pacientes en diálisis crónica se deben a muerte súbita o arritmias, cuyo sustrato fisiopatológico no está claramente definido, y no sería predominantemente de causa ateromatosa (K/DOQI Group, 2003).

Por lo tanto, hasta la fecha no existe evidencia definitiva para recomendar el uso rutinario de estatinas o estatinas más ezetimiba en pacientes nefrópatas crónicos dializados. Consistente con esta realidad, la FDA y las guías KDIGO no aprobaron el inicio de estatinas como monoterapia o asociada a ezetimiba para el manejo de la hipercolesterolemia en insuficiencia renal terminal dependientes de diálisis. Sin embargo, esta recomendación general puede reconsiderarse en aquellos pacientes con colesterol LDL sobre 145 mg/dL y/o diabetes, ya que el análisis post-hoc de estudio AURORA y 4-D demostró un efecto favorable de esta terapia en estos subgrupos específicos (Holdaas *et al.*, 2011; März *et al.*, 2011). Por otro lado, pacientes que ya eran usuarios de estatinas pueden continuarla cuando entran a diálisis (Wanner & Tonelli, 2014).

Existe evidencia de que las estatinas podrían reducir la rigidez arterial, y así, disminuir el riesgo cardiovascular y progresión de la ERC. Un estudio evaluó la velocidad de onda de pulso (estimador indirecto de la rigidez arterial) en 22 pacientes diabéticos en hemodiálisis sometidos a tratamiento con fluvastatina (Ichihara *et al.*, 2002). El uso de fluvastatina se asoció a un menor nivel de rigidez arterial al cabo de 6 meses de seguimiento con respecto al grupo placebo, incluso cuando los niveles de lípidos eran basalmente normales. Por otro lado, otros trabajos han demostrado disminución del estado inflamatorio crónico con el uso de simvastatina, tanto en pacientes pre-diálisis (Panichi *et al.*, 2006) como en diálisis (Chang *et al.*, 2002). Sin embargo, aunque estos resultados pueden ser auspiciosos, los seguimientos disponibles son a corto plazo y no permiten establecer si existe un efecto beneficioso en morbilidad cardiovascular, mortalidad o progresión de ERC.

En la tabla 1, se resumen los datos de múltiples estudios expuestos en un reciente meta-análisis (Palmer *et al.*, 2014), donde se muestra el impacto de la terapia con estatinas sobre el deterioro de la función renal.

Tabla 1: Impacto del uso de estatinas (versus placebo o no tratamiento) sobre diferentes *outcomes* clínicos en pacientes con ERC pre-diálisis (Palmer *et al.*, 2014).

Outcomes clínicos	Número de estudios	Participantes (n)	RR	IC 95%	I ²
Evento cardiovascular mayor*	13	36.033	0,72	0,66 - 0,79	40%
Mortalidad por todas las causas*	10	28.726	0,79	0,69 - 0,91	32%
Mortalidad cardiovascular*	7	19.059	0,77	0,69 - 0,87	0%
Infarto miocárdico agudo*	8	9.018	0,55	0,42 - 0,72	0%
Accidente vascular encefálico	5	8.658	0,63	0,35 - 1,12	53%
ERC terminal	1	6.247	0,98	0,91 - 1,05	-
Ganancia en filtración glomerular	15	3.805	Media=2,17 mL/min	-0,32 - 4,66	31%
Disminución de proteinuria*	7	356	Media=-0,47 g/24h	-0,75 - -0,19	81%
Elevación de creatinaquinasa	7	4.514	0,84	0,2 - 3,48	0%
Elevación enzimas hepáticas	7	7.991	0,76	0,39 - 1,5	0%
Riesgo de cáncer	2	5.581	1,03	0,82 - 1,3	0%

* Estadísticamente significativo; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza, I²: índice de heterogeneidad.

Seguridad del uso de terapia hipolipemiente con estatinas en nefropatía crónica

Las estatinas tienen un excelente perfil de seguridad en población general sin presencia de enfermedad renal. En contraste, existen múltiples razones (filtración glomerular disminuida, compromiso sistémico, polifarmacia, etc.) que justificarían una preocupación real sobre la seguridad del uso de estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica tanto leve a moderada como en fase terminal (Deshmukh *et al.*, 2011); especialmente, en relación al riesgo de miositis y rabdomiolisis.

Sin embargo, y a pesar de esta preocupación, los perfiles de seguridad de las estatinas en estudios que han involucrado pacientes con nefropatía crónica han sido más favorables de lo esperado.

En el estudio 4D, no se reportaron casos de daño hepático grave o rabdomiolisis (Wanner *et al.*, 2005). En el estudio AURORA, tampoco hubo aumento de efectos secundarios musculares ni relacionados con alteraciones en las pruebas de función hepática (Fellström *et al.*, 2009). El estudio UK-HARP-I, donde se utilizó simvastatina, no demostró mayor perfil de toxicidad hepática y/o muscular en pacientes con ERC (Baigent *et al.*, 2005). Finalmente, el estudio SHARP también estableció que el riesgo de miopatía, hepatitis, litiasis biliar, cáncer o mortalidad por cualquier causa no vascular no aumentó significativamente en asociación con el uso de terapia con simvastatina/ezetimiba (Baigent *et al.*, 2011). El meta-análisis retrospectivo, publicado en Cochrane, objetiva que no existe mayor riesgo en elevación de enzimas hepáticas o rabdomiolisis secundario al uso de estatinas en presencia de enfermedad renal crónica (Palmer *et al.*, 2014) (tabla 1).

Estudios observacionales muestran que 17,4% de los pacientes en terapia con estatinas presentan efectos adversos. De ellos, en el 59% se suspende temporalmente la terapia, sin embargo, es posible reiniciarla en los siguientes 12 meses (Zhang *et al.*, 2013).

Los fibratos quedan relegados a situaciones donde la hipertrigliceridemia confiere riesgo de pancreatitis (>500 mg/dL), ya que no entrega beneficio cardiovascular y aumenta el riesgo de alteraciones musculares y hepáticas. No deben usarse en asociación con estatinas, sin embargo, fenofibrato sí puede considerarse. Este último requiere ajuste por función renal y está contraindicado con eVFG <30 mL/min (Stone *et al.*, 2014).

Atorvastatina y fluvastatina no requieren ajuste por función renal y son las estatinas de elección en ERC (Kasiske *et al.*, 2016). La tabla 2 muestra recomendaciones actuales de dosis para diferentes estatinas en pacientes con ERC prediálisis, en diálisis o post-transplante renal (Wanner & Tonelli, 2014).

Tabla 2: Recomendación KDIGO 2013 (Wanner & Tonelli, 2014) sobre dosis de estatinas en pacientes con ERC etapas 3-5, incluyendo pacientes en diálisis y trasplantados.

Estatina	Dosis (miligramos/día)
Lovastatina	No estudiado
Fluvastatina	80
Atorvastatina	20
Rosuvastatina	10
Simvastatina/Ezetimibe	20/10
Pravastatina	40
Simvastatina	40
Pitavastatina	2

Conclusión

La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de morbimortalidad en pacientes nefróticas crónicas, aunque su patogenia es compleja y no se explica exclusivamente por la presencia de los factores de riesgo clásicos y el desarrollo de aterosclerosis. Por lo tanto, los beneficios de la reducción del colesterol LDL no se pueden transferir directamente desde los estudios de prevención primaria y secundaria en la población general sin enfermedad renal hacia todos los pacientes nefróticas crónicas.

En base a la evidencia disponible actualmente, la recomendación más apropiada indica que el uso de terapia hipolipemiente basada en estatinas (con o sin ezetimiba) para reducir el colesterol LDL es beneficioso desde un punto de vista cardiovascular en nefróticas crónicas con insuficiencia renal leve a moderada antes de una diálisis. Por otro lado, no existe evidencia definitiva para apoyar el uso rutinario de este tipo de hipolipemiantes en el manejo del deterioro de la filtración glomerular y/o la proteinuria en este tipo de pacientes.

Como consecuencia, y además de lo ya propuesto (K/DOQI Group, 2003; Catapano *et al.* 2011), las futuras guías clínicas que se diseñen para el manejo del daño renal crónico pre-diálisis deberán incorporar el uso de estatinas como un elemento más dentro del armamento terapéutico de este tipo de pacientes con el objetivo de prevenir nuevos eventos cardiovasculares y sus complicaciones asociadas.

Recomendamos iniciar terapia hipolipemiente con estatinas para manejo del riesgo cardiovascular en pacientes pre-diálisis si pertenecen a poblaciones de riesgo. Mantenerla cuando el paciente ingresa a terapia de reemplazo renal, y no iniciarlas cuando ya está en diálisis por ausencia de beneficios demostrados en esta población. Sin embargo, pueden considerarse en pacientes diabéticos o con colesterol LDL >145 mg/dL.

Referencias

Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA. (2004). The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* **57**:728-734.

Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, Visser ST, Asselbergs FW, van Gilst WH, *et al.* (2006). The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* **21**(11):3106.

Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, *et al.* (2005). First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **45**(3):473.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, *et al.* (2011). The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**:2181-2189.

Bergström J, Lindholm B, Lacson E Jr, Owen W Jr, Lowrie EG, Glassock RJ, *et al.* (2000). What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* **13**(3):163-175.

Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. (2003). A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* **41**:565-570.

Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. (2012). Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* **82**(4):388-400.

Campese VM, Ku E, Bigazzi R, Bianchi S. (2011). Do HMG-CoA reductase inhibitors improve kidney function? The saga continues. *J Nephrol* **24**:550-553.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al.* (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* **217**:S1-44.

Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. (2002). Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **39**(6):1213-1217.

Cuevas A, Maíz A, Arteaga A. (1998). Dyslipidemias in renal diseases: pathogenesis and treatment. *Rev Med Chil* **126**:315-321

Deshmukh A. & Mehta JL. (2011). Statins and renal disease: friend or foe? *Curr Atheroscler Rep* **13**(1):57-63.

Drüeke TB. & Massy ZA. (2010). Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* **6**:723-35.

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS. (2014). 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **129** (25 Suppl 2):S76-99.

- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. (2009). Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* **360**:1395-407.
- Fried LF. (2008). Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int* **74**:571-576.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al. (2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* **110**:227-239.
- Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. (2014). Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **25**(8):1825.
- Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, Jardine AG, Zannad F, Norby GE, et al. (2011). Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **22**(7):1335-1341.
- Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. (2002). Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* **17**(8):1513-1517.
- Jara A, Mezzano S. (2008). Vascular damage in chronic kidney disease. *Rev Med Chil* **136**:1476-84.
- Kasike BL, Wanner C, O'Neill WC. (2006). An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* **97**(8A):82C-85C.
- Keller D. (2010). Atorvastatin beats rosuvastatin in protecting kidneys in diabetic and nondiabetic patients. XLVII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress. Presented June 27, 2010 Medscape Medical News. <http://www.medscape.com/viewarticle/724583> (Consulted on May 4, 2017)
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. (2003). K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* **41**(4 Suppl 3):I-IV,S1-91.
- März W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, et al. (2011). Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**(6):1316-1325.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. (2002). Third Report on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **106**:3143-3421.
- National Kidney Foundation (2002). KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**:S1-S266.
- Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. (2009). HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* **15**(2):CD004289.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. (2014). HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* **31**(5):CD007784.
- Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, Manca-Rizza G, Filippi C, Santi S, et al. (2006). In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **21**(2):337-344.
- Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, Barzilay J, Basile JN, Henriquez MA, et al. (2008). Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis* **52** (3):412.
- Ruggenenti P, Perna A, Tonelli M, Loriga G, Motterlini N, Rubis N, et al. (2010). Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**(11):1928-1938.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V. (2007). Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* **2**:1131-1139.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **63**(25 Pt B):2889-934.
- Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. (2016). Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **67**(6):881-892.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. (2005). Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* **112** (2):171.

Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. (2003). Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* **14**:1605-1613.

Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, *et al.* (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* **353**:238-248.

Wanner C. & Tonelli M. (2014). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* **85** (6):1303-1309.

Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, *et al.* (2013). Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* **158** (7):526-534.

RED DE SALUD UC CHRISTUS ENTREGANDO MEDICINA DE EXCELENCIA PARA NUESTRO PAÍS



Red de Salud
UC · CHRISTUS



Ars Medica Revista de Ciencias Médicas, es una publicación académica arbitrada y cuatrimestral publicada por la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Nuestra misión es promover el conocimiento y la práctica de las distintas áreas y sub-disciplinas de la medicina resaltando sus implicancias en la sociedad actual. Nos interesa la investigación original que pueda tener impacto en la práctica clínica y/o contribuya al conocimiento de la biología de las enfermedades. También publicamos comentarios, casos clínicos y otros contenidos de interés para la comunidad médica y científica.



DOI: 10.11565/arsmed.v42i1



www.chimerag.com



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

www.med.uc.cl



ARS Medica Revista de Ciencias Médicas



@arsmedicaPUC



ARS Medica Revista de Ciencias Medicas