



CSSN

La Ciencia al Servicio de la Salud y Nutrición

REVISTA CIENTÍFICA DE LA FACULTAD DE SALUD PÚBLICA

ISSN 1390-874X

VOL. 8 NUM.2



NOVIEMBRE 2017

Tabla de contenidos

Artículos originales

Apendicitis en menores de cinco años en el Hospital Provincial Impacto del síndrome climatérico en la función sexual General Docente de Riobamba	Pág. 1-6
---	----------

Casos Clínicos

Meningoencefalitis por <i>Candida krusei</i>	Pág. 7-12
Micobacteriosis pulmonar por <i>Mycobacterium kansasii</i>	Pág. 13-22

Revisiones bibliográficas

Uso de megadosis de vitamina C en la cicatrización y desinflamación de heridas quirúrgicas	Pág. 23-28
Acción biológica de la terapia fotodinámica en el cáncer de próstata	Pág. 29-35
Impacto del síndrome climatérico en la función sexual	Pág. 34-44

Apendicitis en menores de cinco años en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba

(Appendicitis in children under five years old of age in the Hospital Provincial General Docente de Riobamba)

Jorge Oswaldo Ríos Orozco⁽¹⁾⁽²⁾, Luis Alfonso Caicedo Mafla⁽¹⁾⁽²⁾, Silvia Aracelly Proaño Lucero^{(2)(3)*},
Lisseth Ríos Latorre⁽¹⁾

(1) Hospital Provincial General Docente de Riobamba (HGDR), Riobamba, Ecuador

(2) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(3) Hospital General IESS Riobamba, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dra. Silvia Proaño Lucero. Departamento de Medicina Interna del Hospital del IESS, Chile y Brasil, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: draproaño@yahoo.es, teléfono: 0979003070

Artículo recibido el 8.10.2017, aceptado el 14.11.2017

RESUMEN

La apendicitis en menores de cinco años es rara y un reto diagnóstico. El diagnóstico de apendicitis se ve limitado por la anamnesis y la poca colaboración del examen físico en este grupo etario de pacientes. El objetivo del presente trabajo fue revisar la casuística de apendicitis en menores de cinco años en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba (HPGDR) entre el 2012 y el 2016. Con este objetivo se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal en niños operados de apendicitis. En el total de los casos se analizaron los síntomas, signos, pruebas de laboratorio, exámenes histopatológicos y de imagen. El porcentaje de apendicitis en menores de 5 años fue de 11 casos (3 %) de un total de 412 casos de apendicitis operadas en menores de 15 años. En el 100% de los casos (n = 11) el dolor abdominal difuso fue el síntoma más frecuente; además se evidenció leucocitos en 10 casos (91 %). Nueve de los 11 casos (82 %) fueron apendicitis complicadas (grado III y IV) y dos (18 %) no complicadas. La mayor estancia hospitalaria fue de 13 días y en ninguno de los casos se requirió una nueva intervención. El diagnóstico y tratamiento oportuno de apendicitis en menores de cinco años sigue siendo un reto. Es importante mantener un alto grado de sospecha en el caso de que el diagnóstico sea incierto.

Palabras clave: apendicitis, menores de 5 años, dolor abdominal

ABSTRACT

Appendicitis in children younger than five years old is a diagnostic challenge. Diagnosis of appendicitis is limited by the anamnesis and little cooperation during physical examination of pediatric patients. The objective of the present work was to check the casuistry of appendicitis among children younger than five years old in the Hospital Provincial General Docente de Riobamba (HPGDR) between 2012 to 2016. In this way, we carried out a cross-sectional, retrospective study in all children diagnosed with appendicitis (11 cases in total). In all cases we analyzed symptoms, signs, histopathological and imaging studies. The percentage of appendicitis in children under five years old corresponded to 3 % (n = 11) of a total of 412 cases of appendicitis that required surgery in children younger than 15 years old. In 100 % of the cases (n = 11) diffuse abdominal pain was the most frequent symptom; additionally leukocytosis was noted in 91 % of the cases (n = 10). Nine of the 11 cases (82 %) were complicated appendicitis (grade III and IV) and two (18 %) were not complicated. The longest patients stay lasted 13 days and none of the cases required a new intervention. The diagnosis and opportune treatment of this pathology in children younger than five years old continues to be a challenge. It is important to maintain a high degree of suspicion in case of uncertain diagnosis.

Keywords: appendicitis, children younger than five years old, abdominal pain

1. Introducción

En la población infantil los síntomas gastrointestinales constituyen un motivo de consulta muy frecuente en los servicios de urgencias. En la mayoría de los casos, estos se deben a condiciones autolimitadas como gastroenteritis viral, reflujo gastroesofágico, parasitosis intestinal. Sin embargo, en algunas ocasiones pueden ser manifestaciones de patologías quirúrgicas que podrían representar un riesgo para la vida del paciente si no se hace un diagnóstico y se proporciona un tratamiento oportuno y adecuado (1).

Desde la primera descripción de apendicitis en 1886 se ha insistido la importancia de un diagnóstico temprano para evitar complicaciones que puedan llegar a ser letales. La apendicitis es la primera causa de abdomen quirúrgico en mayores de dos años y la morbilidad aumenta en niños de menor edad (2). A pesar de ello, en neonatos es extremadamente rara; estimándose una incidencia 0.04%. Se menciona que Diess en 1903 y Albrecht en 1905 publicaron los primeros casos. Karam en una revisión de la literatura inglesa de 1901 al 2000 logró recolectar 141 casos en neonatos de los cuales 52% fueron prematuros (3).

En general en los niños de mayor edad se describe la presentación clásica de dolor periumbilical que migra hacia la fosa iliaca derecha, seguido de vómitos y fiebre (4, 5). Sin embargo, a medida que disminuye su edad se observa más frecuentemente, producto de un diagnóstico tardío, peritonitis secundaria a una perforación apendicular, especialmente en menores de cuatro años (6-8).

En estos casos la distinción temprana entre la apendicitis aguda y otras afecciones pediátricas suele ser imposible, con alta incidencia de complicaciones postquirúrgicas; en consecuencia el diagnóstico de estos niños es a menudo erróneo, por lo que generalmente presentan mayor morbilidad (9).

El objetivo del presente estudio es describir y analizar síntomas, signos y hallazgos analíticos e histopatológicos, así como pruebas de imagen, en pacientes menores de cinco años con apen-

dicitis atendidos en el HPGDR. Además, identificar entre estos datos los más significativos que sirvan para guiar un diagnóstico precoz y de ese modo disminuir la alta tasa de perforación y peritonitis que se observa en este grupo de pacientes.

2. Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo desde enero del 2012 hasta diciembre del 2016. Primero se identificaron todos los casos con diagnóstico de apendicitis aguda confirmado por el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, atendidos en el servicio de emergencia del HPGDR. Los datos se obtuvieron de historias clínicas a través de la unidad de codificación para paciente con diagnóstico para apendicitis aguda al alta (CIE 10 K35). De ellos se seleccionaron todos los casos en menores de cinco años.

No se excluyeron a aquellos niños que siendo diagnosticados en otros centros finalmente se trasladaron y fueron intervenidos quirúrgicamente en este centro hospitalario.

Se registraron variables demográficas, clínicas, reportes de exámenes de sangre, estudios de imagen, informes quirúrgicos y anatomopatológicos, así como estancia hospitalaria y complicaciones postoperatorias.

En cuanto a la historia de la enfermedad, se reconocieron las horas de evolución del cuadro desde el primer día referido de inicio de los síntomas hasta su diagnóstico. Se consideraron los días de estancia hospitalaria desde el día de ingreso hasta el día del alta.

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de las distintas variables.

2.1 Criterios de Inclusión

Pacientes menores de cinco años operados en nuestra casa asistencial.

2.2 Criterios de Exclusión

Se excluyeron pacientes que aun estando en este grupo etario fueron atendidos en nuestro servicio pero operados en otras casas asistenciales.

3. Resultados

De todas las historias clínicas analizadas referentes a casos de apendicitis en menores de 15 años, 11 cumplieron con los criterios requeridos. En este grupo la edad media fue de 33 meses (rango 22 meses a 51 meses). Los 11 casos representan el 3 % de un universo de 412 casos de apendicitis operados en menores de 15 años entre enero 2012 y diciembre 2016 (Gráfico 1).

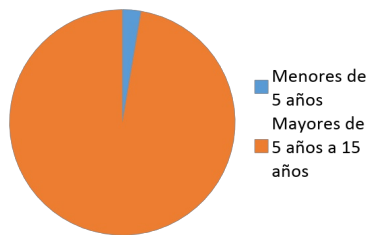


Gráfico 1. Casos de apendicitis entre menores de cinco años. Del total de los casos analizados en menores de 15 años entre enero de 2012 y diciembre 2016, 11 (3%) corresponde a menores de cinco años.

Siete de los 11 casos, es decir 64%, correspondieron a pacientes de género masculino, con una relación masculino:femenino de 2:1. La paciente más joven operada fue de género femenino de 22 meses de edad. El síntoma de inicio más frecuente fue dolor abdominal en el 100% de los casos (n = 11). El segundo más frecuente fue vómito y el menos frecuente fue estreñimiento (Tabla 1). En menos del 50% de los casos (n = 4) se observó temperatura mayor o igual a 38°C.

Síntoma	Frecuencia (n/11)
Dolor abdominal	10
Vómito	6
Decaimiento	5
Diarrea	3
Anorexia	2
Estreñimiento	1

Tabla 1. Síntomas de apendicitis. De los síntomas analizados, el más frecuente fue dolor abdominal seguido por vómito, el menos frecuente fue estreñimiento.

En cuanto a las pruebas bioquímicas, en 10 de los casos (91%) se evidenció leucocitosis, la que osciló entre 14000 y 27000 leucocitos/ μ L y se acompañó de neutrofilia. En cuanto al examen físico, en el 91 % de los casos (n = 7) se evidenció dolor abdominal abdominal a la palpación, en el 64 % (n = 7) signo de Blumberg positivo y en el 46 % (n = 5) distensión abdominal (Gráfico 2).

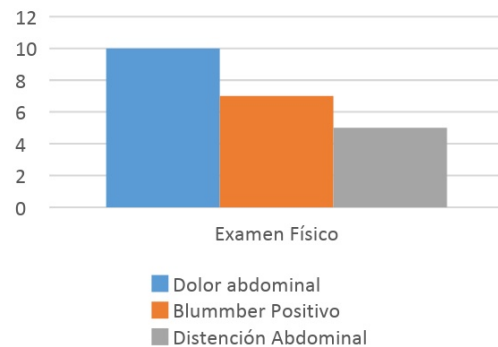


Gráfico 2. Examen físico en pacientes menores de cinco años. El signo más frecuente fue dolor abdominal a la palpación y el menos frecuente distensión abdominal. El signo de Blumberg se evidenció en cinco de los 11 pacientes.

En cuanto a los estudios de imagen que se realizó en 6 de los 11 casos se reportó en diferentes casos líquido libre en cavidad, íleo, abdomen obstructivo y uno de los caso fue diagnosticado ecográficamente como invaginación intestinal, reportando imagen de pseudoriñon. Los hallazgos anatomopatológicos fueron apendicitis complicada grado III y IV en nueve de los 11 casos (82 %), mientras que en dos (18%) se reportó apendicitis grado II (flegmonosa) (Gráfico 3).

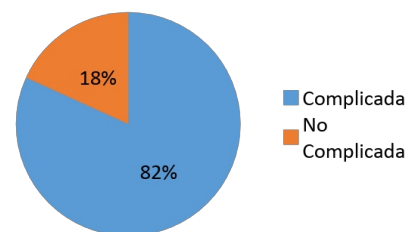


Gráfico 3. Hallazgos histopatológicos. La mayor parte de los casos (82%) presento signos histopatológicos compatibles con apendicitis complicada.

En cuanto a la historia de la enfermedad, se reconocieron las horas de evolución del cuadro desde el primer día en que se reportaron los sín-

tomas hasta que se realizó el diagnóstico, lo que correspondió a un rango comprendido entre 36 y 72 horas. Por otro lado, también se analizó el número de días de estancia hospitalaria desde el día del ingreso hasta el día del alta, este rango varió entre dos y 13 días.

4. Discusión

A pesar de la casuística limitada de nuestra serie, los datos obtenidos concuerdan en gran parte con los reportados en otras publicaciones de características similares (10-13). Nuestros casos corresponden al 3 % de todos los menores de 15 años operados por apendicitis en el HPGDR entre enero del 2012 y diciembre del 2016.

Bundy et al. (14) realizaron un meta-análisis con 42 estudios de apendicitis aguda en pacientes pediátricos en distintos rangos de edad, tras el análisis muestran que la presencia de fiebre constituye el mejor predictor para el diagnóstico de apendicitis en niños con dolor abdominal. Llama la atención en nuestros casos que solo 4 tuvieron alza térmica, aducimos que posiblemente fueron tratados con analgésicos y antiinflamatorios pensando en otras patologías (9).

En nuestra serie todos los pacientes cursaron con dolor abdominal y en 7 (64 %), este se acompañó de Blumberg positivo. Solo tres de los 11 (27%) pacientes tuvo diarrea, lo que contrasta con un trabajo nuestro anterior (1) en que la diarrea acompaña el 70% de los casos.

El valor de los marcadores inflamatorios en el contexto de un cuadro de apendicitis es un hecho reconocido, así como su utilidad para acercarnos al diagnóstico. En este sentido Kwan y Nager (15) concretan en 12000 leucocitos/ μ L y 3 mg por dilución de PCR los valores por encima de los cuales se obtendría certeza diagnóstica en cuadros abdominales sugestivos de apendicitis (16). En nuestra serie de casos un paciente tuvo leucocitos de 9200 leucocitos/ μ L a pesar de que los hallazgos quirúrgicos indicaron apendicitis complicada grado IV.

La perforación apendicular es casi universal en niños de cero a tres años, en comparación con adolescentes, en quienes se observa en menos del 15% de los casos (17). En nuestra serie de

casos, cinco (46%) tuvieron perforación y 5 (46 %) plastrón apendicular, lo que llama la atención debido a que el omento mayor a esta edad es menos desarrollado, lo que conlleva a que en este grupo etario la perforación sea la regla.

Nos llama poderosamente la atención que a pesar de que siempre se ha insistido que la anamnesis y el examen físico, acompañados de pruebas de laboratorio, son pilares en el diagnóstico de apendicitis aguda, Díaz E. del Hospital Universitario de las Nieves Granada España, concluye algo distinto. Según Díaz E. cualquier guía clínica o protocolo a seguir en cuadros de dolor abdominal, sugestivo de abdomen agudo, de etiología apendicular en la infancia, debería incluir en primer lugar la ecografía como método diagnóstico y que solo se debería recurrir a la determinación de conteo leucocitario y PCR en casos de que la ecografía sea negativa.

La ecografía solo se realizó en 6 de los 11 casos en nuestro hospital (55 %); la decisión de hacer una intervención quirúrgica se realizó en base a los datos clínicos y de laboratorio, basándose en la cuenta leucocitaria.

A pesar de que se han hecho avances importantes tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, la apendicitis aguda en niños menores de cinco años todavía constituye un desafío diagnóstico. Un diagnóstico tardío de una apendicitis aguda en este grupo etario se relaciona con una mayor incidencia de perforación apendicular (18, 19, 6).

Un retraso en el tratamiento mayor a 48 horas después del comienzo del dolor abdominal se asocia con una incidencia de 73% de perforaciones en niños menores de cinco años. En niños entre uno y dos años de edad la tasa de perforación es aún mayor (20, 21). En nuestra serie de casos, nueve (82 %) correspondieron a apendicitis complicada grado III y IV. En los dos casos restantes (18 %) llama la atención que uno ingresó a quirófano con diagnóstico de invaginación intestinal, correspondiendo el hallazgo intraoperatorio a apendicitis no complicada grado II.

La posibilidad del tratamiento conservador de la apendicitis como lo señala Roesch – Dietlan F. y que se basa en observaciones en varias series

de adultos, pensamos que no es aplicable en niños menores de cinco años, debido a que en la mayoría de los casos se trata de apendicitis complicadas, un 82% en nuestra serie de casos (22-25).

5. Conclusiones

1. La incidencia de apendicitis en menores de cinco años es baja, en nuestra casuística representó el 3 % de 412 casos operados en menores de 15 años.

2. El diagnóstico y tratamiento oportuno de esta patología en este grupo etario sigue siendo un reto porque a esta edad los niños no son capaces de proporcionar una historia clínica confiable y de cooperar en el examen físico, además que la sintomatología difiere a la del niño mayor y del adulto.

3. La tasa de complicaciones es alta, 82% de nuestros casos fueron diagnosticados de apendicitis complicada grado III y IV.

4. Es importante mantener un alto grado de sospecha en el caso de diagnóstico incierto.

5. Finalmente se hace evidente la necesidad una recolección de datos sistemática y estandarizada de parámetros que se usan en las escalas para el diagnóstico de apendicitis aguda en niños. Esto es importante porque no existen estudios que validen su uso en este grupo etario.

Agradecimientos

El agradecimiento expreso hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro trabajo, así como también que auguramos éxitos en el presente y futuras publicaciones.

Conflictos de interés

El grupo de autores del artículo, declaran no tener conflicto alguno de interés.

Referencias bibliográficas

- Ríos C, Tapia L y Ríos J. Patología del Lactante. 1.a ed. Riobamba: Multiservicios Alexander; 2008.
- Tipan Barros J, Morocho Malla M, Cordova Neira F y Tipan Barros T. Validación de la puntuación de apendicitis pediátrica (PAS) frente a la escala de Alvarado para el diagnóstico de apendicitis en niños de 4a 15 años edad. Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ de Cuenca. 2016; 34(3): p. 55-62.
- Romero Roja N. y Sánchez Garcia L. Apendicitis aguda neonatal: Reporte de un caso. An Fac med. 2016; 77(4): p. 421-422.
- Davenport M. Acute abdominal pain in children. BMJ. 1996; 312: p. 496-501.
- Sakellariis G, Partalis N y Dimopoulou D. Apendicitis aguda en niños de edad preescolar. Salus y Ciencia. 2016; 21(3): p. 284-293
- Grosfeld JL, Weinberger M y Clatworthy N. Acute appendicitis in the first two years of life. J, Pediatr. Surg. 1973; 8: p. 283-293.
- Karaman A, Cavu YH, Karaman I y Cakmak O. Seven case of neonatal appendicitis with a review of the english language literature of the last century. Pediatr Surgery Int. 2003; 19: p. 707-709.
- García E, Campillo F, Delgado E, Ballesteros E, Calle A y Martín J. Apendicitis en menores de 4 años; identificación de signos, síntomas y parámetros analíticos radiológicos hacia un diagnóstico precoz. Pediatr Aten Primaria. 2014; 16: p. 213-218.
- Irish MS, Rearl RH y Caty MG. The approach to common abdominal diagnosis in infant and children. Pediatr Clinic North Am. 1998; 45: p. 729-772.
- Sakellaris G, Tibermis S y Charissis G. Acute appendicitis in preschool age children. Eur J Pediatric. 2005; 164: p. 80-83.
- Brisihhelli G, Morandi A, Paralini F, Leva E. Apendicitis in a 14 month old infant with respiratory symptoms. Afr J Peatric Surg. 2012; 9: p. 148-51.

12. Monzo C, Olaje C, Jumbo N. Reporte de caso clínico: Apendicitis neonatal complicada. *Rev Med FCM UCSG*. 2011; 17: p. 198-201.
13. Villalon F, Villanueva A, Suñol M, Garay J, Arana J, Jiménez J. Tratamiento y seguimiento del plastron apendicular. *Cir Padiatric*. 2013; 26: p. 164-166.
14. Bundy D, Byerley J, Liles E. Does this child have appendicitis. *JAMA*. 2007; 298: p. 438-451.
15. Kwan K, Nayer A. Diagnosing pediatric appendicitis meaningless of laboratory markers. *Am J Emerg Med*. 2010; 28(9): p. 1009-1015.
16. Díaz E, García M, Castejon J, Liceras E. Analisis de la decisión medica en el dolor abdominal sugerente de apendicitis aguda. *Cir Ped*. 2012; 25: p. 40-45.
17. Lopez H, Policart R, Wong M. Factores de Riesgos asociados a la apendicitis aguda perforada. *Pediatric Panama*. 2011; 40(2): p. 12-19.
18. Graham J, Pokorny W, Harveg F. Acute appendicitis in preschool age children and J surge. 1980; 139: p. 247-250.
19. Surana R, Quinn F, Puri P. Appendicitis in preschool children. *Pediatr IN*. 1995; 10: p. 68-70.
20. Mallick M. Appendicitis in preschool children: a continuing clinical challenge: A retrospective study. *IN Surg*. 2008; 6: p. 371-373.
21. Stone H, Sanders S, Martin J. Perforated appendicitis in children. *Surgery*. 1971; 69: p. 673-679.
22. Roesch Dietlen F, Pérez A, Romero G, Remes J. Nuevos paradigmas en el manejo de la apendicitis. *Medigraphic*. 2012; 34(2): p. 143-49.
23. Saymud J, et al. Appendicectomy vs Antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006; 30: p. 1033-1037.
24. Malik A, Bari S. Conservative management of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13: p. 966-970.
25. Vans C, et al.. Amoxicillin plus clavulanic Acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open label non-inferiority randomized controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: p. 1673-1679.

Caso clínico: Meningoencefalitis por *Candida krusei*

(Case report: Meningoencephalitis caused by *Candida krusei*)

Alexánder Expósito Lara^{(1)*}, Larisa Durán Gil⁽²⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) Instituto Cardiocentro Pediátrico William Soler, La Habana, Cuba, 10800, www.cardiows.sld.cu

*Correspondencia: Dr. Alexánder Expósito Lara, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, EC060155 Riobamba, Ecuador, correo electrónico: expositolaralexander@yahoo.com, teléfono: +593 998 753 813

Artículo recibido el 15.10.2017, aceptado el 17.11.2017

RESUMEN

Los procesos infecciosos del sistema nervioso presentan una elevada morbilidad y mortalidad, debido a esto es necesario un diagnóstico certero y rápido por parte del equipo médico de urgencia. En este trabajo se reporta el caso de un paciente tratado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Andino de la ciudad de Riobamba de Ecuador. Se trata de un paciente de 46 años de edad que presenta un síndrome convulsivo de etiología infecciosa que se interpreta como una meningoencefalitis. El resultado del cultivo de líquido cefalorraquídeo señala como agente etiológico una especie de *Candida* poco frecuente: *Candida krusei*. Desde su ingreso el paciente necesitó ventilación mecánica invasiva y se le administró tratamiento antibiótico y antiviral hasta ir descartando etiologías bacterianas, virales o parasitarias. Al quinto día se aislaron más de 35 000 Unidades Formadoras de Colonias de *Candida krusei*, por lo que se indicó tratamiento antimicótico con Voriconazol. Se realizaron estudios de imagen, lo que incluyó tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) que mostraron edema cerebral en corteza temporal excluyéndose procesos expansivos. Paciente se retira del ventilador mecánico y es dado de alta de la UCI con afasia sensitiva y hemiparesia izquierda. Durante su estancia en la sala de medicina interna el paciente se somete a rehabilitación con evolución favorable.

Palabras clave: Meningoencefalitis, Síndrome convulsivo, *Candida krusei*, Afasia sensitiva, Voriconazol

ABSTRACT

Infectious processes of the nervous system produce high morbidity and mortality and because of this, it is necessary an accurate and opportune diagnosis. In this paper we report the case of a patient treated in the Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital Andino of the city of Riobamba of Ecuador. It consist of a 46 years old patient that presents a seizure syndrome of infectious etiology that is interpreted as meningoencephalitis. Results of cerebrospinal fluid culture shows the presence of a rare specie of *Candida*: *Candida krusei*. From the first day of hospitalization the patient needed invasive mechanical ventilation, antimicrobial and antiviral treatment while a bacterial, viral or parasitic etiology was identified. On the 5th day more than 35 000 Colony Forming Units of *Candida krusei* were isolated, therefore an antifungal treatment with Voriconazole was indicated. Imaging studies were carried out including, Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI), which showed cerebral edema in the temporal cortex and that expansive processes were excluded. The patient is removed from the mechanical ventilator and was discharged form the ICU presenting sensory aphasia and left hemiparesis. During his stay in the internal medicine unit of the hospital, the patient underwent rehabilitation and showed a favorable evolution.

Keywords: Meningoencephalitis, Convulsive syndrome, *Candida krusei*, Sensitive aphasia, Voriconazole

1. Introducción

El diagnóstico oportuno y eficaz de las infecciones del sistema nervioso central (SNC) siempre ha constituido un reto para los médicos de urgencias, debido a diferentes presentaciones de

las meningoencefalitis y sus diferentes etiologías infecciosas. Los patógenos varían según el foco infeccioso secundario, la ubicación geográfica del paciente, el estado de inmunidad, la vacunación, la edad, entre otros aspectos (1).

La meningoencefalitis (ME) continua siendo una causa de morbilidad y mortalidad importante en la actualidad, se reportaron en el 2004, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente 350 000 muertes por dicha patología, con una incidencia aproximada de 700 000 casos a nivel mundial (2).

Las infecciones del SNC pueden clasificarse según la forma de presentación en ME agudas y subagudas, según la localización del foco infeccioso (abscesos, empiema subdural, mielitis-absceso epidural) y según el agente causante en bacterias, víricas, micóticas, parasitarias y por infecciones por toxinas bacterianas.

Dentro de las etiologías, encontramos con menor frecuencia las infecciones por hongos, las que suelen ser difíciles de diagnosticar si no se tienen presente en el diagnóstico diferencial. Habitualmente ocurren en sujetos inmunodeprimidos, pero algunos como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitis* pueden afectar a sujetos sanos. Las micosis más frecuentes del SNC son secundarias a *C. neoformans* y *C. albicans*, y le continúan *Coccidioides*, *Aspergillus* y *Cigomicetos* (3).

Específicamente, *Candida krusei* es una levadura perteneciente al género *Candida*. Las células mayores son cilíndricas, de hasta 25 mm de largo. Las colonias separadas exceden con frecuencia los 5 mm de diámetro sobre malta-glucosa a 25°C.

Es un patógeno nosocomial que principalmente afecta a pacientes inmunodeprimidos y a aquellos con neoplasias hematológicas. Tiene una resistencia natural a fluconazol, un agente antimicótico estándar. Se encuentra con mayor frecuencia en pacientes que han tenido exposición previa al fluconazol, aunque hay pruebas contradictorias acerca de si el fluconazol debe ser utilizado con fines profilácticos. La infección por *C. krusei* es una fungemia rara (4).

Este trabajo tiene como objetivo exponer la información científica y la experiencia de los autores en el manejo de este caso clínico, alimentado el contenido con publicaciones de otros autores.

En este artículo se utilizó como fuente de información la historia clínica del paciente, previo consentimiento informado del familiar por el estado neurológico del paciente; se procesaron los datos bajo un método analítico y sintético conformando la estructura de presentación de casos. Se adjuntó en la discusión el contenido bibliográfico relacionado con el tema, la información se recabo de diferentes artículos publicados en revistas de alto impacto.

2. Información del paciente

Paciente masculino, mestizo de 46 años de edad que trabaja como chofer de buses interprovinciales ingresa la UCI del Hospital Andino de la ciudad de Riobamba de Ecuador. El paciente no refiere sin antecedentes patológicos de interés, con historia actual de su enfermedad que refleja cefalea holocraneana de mediana intensidad con alteraciones conductuales de irritabilidad de 15 días de evolución, cuadro que se intensificó en los últimos tres días con intensa cefalea frontal que se irradiaba hacia la región occipital que aliviaba ligeramente con analgésicos orales, acompañada de vómitos, en número de cuatro por día, biliosos, fiebre referida no constatada por termómetro, malestar general y decaimiento. El día de su ingreso el paciente debutó con convulsiones tónico clónicas generalizadas que cedieron con medidas anticonvulsivantes en emergencia, situación clínica que empeora con la toma de consciencia y que lleva a permeabilizar la vía aérea a través de intubación orotraqueal.

Antecedentes quirúrgicos: no referidos

Antecedentes familiares: no referidos.

Alergias a medicamentos: no referidos.

Ocupación: chofer profesional de buses interprovinciales.

3. Examen físico

Se recibió paciente con el siguiente examen físico (datos positivos):

- Mucosas secas normocoloreadas
- Aparato cardiovascular: apoyado con norepinefrina a dosis de 0,2 mcg/kg/min, tensión ar-

terial 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 98 latidos por minuto

- Aparato respiratorio: intubado con tubo diámetro 7.5 mm, saturando 95% con fracción inspiratoria de oxígeno 45%, secreciones respiratorias blanquecinas, murmullo vesicular de base derecha pulmonar, disminuido con presencia de crepitantes
- SNC: paciente bajo sedación y analgesia, RASS -4, pupilas isocóricas hiporeactivas a la luz, rigidez nuchal, no toma motoras de las extremidades, respuesta al estímulo doloroso presente en las cuatro extremidades, Escala de Glasgow = 7 puntos
- Aparato Renal: oligoanuria, orina concentrada escasa en bolsa colectora

4. Evaluación diagnóstica

Frente a este paciente planteamos en primer lugar un síndrome convulsivo de etiología infecciosa por la presencia de cefalea, vómitos, fiebre, convulsiones y alteraciones conductuales, nosológicamente a descartar una meningoencefalitis bacteriana vs. viral, la cual lleva al paciente a un deterioro de la conciencia y a intubación orotraqueal posterior con sedoanalgesia asociada, que conjuntamente con el grado de deshidratación presente, conduce a hipotensión arterial que ameritó apoyo de volumen y aminos. Dicho estado de hipoperfusión y deshidratación se expresó por la presencia de oligoanuria. En este paciente también se planteó la posibilidad de neumonía aspirativa por los datos encontrados al examen físico.

Se realizó la estabilización del paciente desde el punto de vista del medio interno y cardiorespiratorio a la llegada a la UCI, acoplándose a ventilador Evita en Modo Presión control. Se descartó a través de la clínica y TAC la presencia de síndrome de hipertensión endocraneana, lo que permitió la realización de punción lumbar para descartar etiología bacteriana, viral, micóticas, tuberculosa.

4.1 Diagnóstico diferencial

4.1.2 Encefalitis por Virus Herpes Simple (VHS)

Sus manifestaciones son fiebre y cefalea, gene-

ralmente con crisis convulsivas, alteración del nivel de conciencia y del comportamiento, cuadro confusional o signos focales (9, 10). La prueba de neuroimagen más sensible es la RM cerebral y muestra hiperseñal en T2 en los lóbulos temporal y/o frontal. En nuestro paciente se tuvo en consideración y se inició tratamiento antiviral descartándose con los marcadores realizados. Existen otras variedades de virus como *Citomegalovirus*, *Enterovirus*, *Herpes Zoster*, etc que entraron en la discusión de nuestro caso.

4.1.3 Toxoplasmosis

La toxoplasmosis cerebral es una infección oportunista y este caso clínico con la sintomatología epiléptica, cefalea, fiebre se incluyó en los posibles diagnóstico descartándose posteriormente.

4.1.4 Meningoencefalitis Micóticas

Existen diferentes micosis sistémicas (*H. capsulatum*, *Aspergillus*, *C. neoformans*, *Candida*) que producen infección en el SNC sin embargo, se deben sospechar en paciente inmunodeprimidos, que es la población más susceptible y son responsables de ME. subagudas y crónicas. En nuestro paciente no se detectaron causas aparentes de inmunosupresión referidas por lo que no se trató con antimicótico desde su recepción en UCI, sin embargo el germen aislado en nuestro caso fue una especie de *Candida*.

Se conoce que dentro de todas las especies de *Candida*, las *C. albicans* son las que con más frecuencia afectan al SNC (11). Aunque ha habido un incremento en las infecciones causadas por *Candida tropicalis* (12, 13) y *Candida parapsilosis* (13, 14), la *C. albicans* suele cursar con encefalitis por múltiples microabscesos intraparenquimatosos secundarios a vasculitis. Debe sospecharse siempre que simultáneamente exista candidiasis cutánea y oftálmica.

5. Intervención terapéutica

El tratamiento empírico impuesto, posterior al proceder, se basó en la asociación de meropenem más vancomicina, aciclovir y dexametasona cubriendo las posibles etiología más frecuentes (bacterianas y virales) y teniendo en cuenta la sintomatología subaguda, la epidemiología de haber visitado lugares de la costa del Ecuador

donde son frecuentes otras enfermedades virales causantes de meningoencefalitis.

Previa a la administración de la terapéutica antiviral y antibiótica se tomaron muestras para la realización de hemocultivos, biometría, función renal, hepática, tiempos de coagulación y paquetas, gasometría e ionograma, procalcitonina, punción lumbar (citoquímico, Gram, KOH, Tinta china, cultivo y antibiograma), cultivos de secreción traqueal, HIV, VDRL, IGM e IGM dengue, herpes simple, chikungunya, STORCH. En espera de los resultados de laboratorio, se manejó en UCI el estado hemodinámico, lográndose retirar progresivamente en 72 horas, el apoyo de vasoactivos con recuperación de la función renal. Teniendo en cuenta que la imagen de la TAC indicaba ligero edema cerebral en región temporal bilateral, se decide descartar otros procesos expansivos (abscesos, hidrocefalias, neoplasias etc) con el uso de RM cerebral, donde se emite el mismo diagnóstico de edema cerebral en dichas áreas bitemporales sin otros hallazgos. Este estudio permitió más seguridad para el destete ventilatorio futuro.

6. Seguimiento y resultados

6.1. Ingreso en UCI

Hb 16.8, Htc 50.3, Plaquetas 227000, Leucocitos 15700, Neutrófilos 93.8%, T_p 16, TTP 32 seg, INR 1.32, Glucosa 134 mg/dl, Creatinina 2.4 mg/dl, K 3.89, Na 155, Ca 8, Cl 117.8, TGO 53.9, TGP 75, Fosfatasa Alcalina 92.2, LDH 1029, Triglicéridos 152.1, Colesterol 176, BT 1.1, BD 0.47, BI 0.63, Proteínas Totales 7.2, Albúmina 3.2 g/dl, Amilasa 621, Lipasa 81.7, Aglutinaciones febriles somático negativo, flagelar h negativo, paratífico a-b negativo, proteus ox 19 negativo.

6.2. A las 72 horas

Hb 13.9, Htc 42.1, Plaquetas 163000, Leucocitos 9590, N 94.3, T_p 15, TTP 38 seg, INR 1.26, Glucosa 175, Creatinina 1.24, 176 BT 0.34, BD 0.15, BI 0.19, TGO 36.8, TGP 70, Electrolitos K 4.29, Na 154, Ca 8.4.

Dengue IGM +, IGG negativo, Chikungunya IgM e IgG negativo, VIH no reactivo, VDRL no reactivo, STORCH negativo.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): cocos Gram posi-

tivo 0-1 x campo, células epiteliales 0-1, leucocitos 50 x campo, bacterias 0-1 x campo, glucosa 112, proteínas 91.7, BAAR negativo.

Secreción traqueal: células epiteliales 6-8 x campo, leucocitos 25-30 x campo, bacterias 10-15 x campo, eritrocitos 40-50 x campo, levaduras negativo, KOH negativos, Gram: bacilos Gram negativos 6-8 x campo, cocos Gram positivo 3-4 x campo.

6.3. A las 96 horas

Microbiológico de LCR: cultivo sin desarrollo de bacterias en 72 horas, se aísla *Candida krusei* con 35000 UFC/ml. Resistente a fluconazol, flucitazina. Sensible a caspofungina y voriconazol.

Secreción Traqueal: cultivo germen 1: *Estafilococo epidermidis* 80000 UFC/ml, sensible a vancomicina, germen 2: *Candida krusei* con 35000 UFC/ml, resistente a fluconazol, flucitazina, sensible a caspofungina y voriconazol.

Hemocultivo (vía central) sin desarrollo de bacterias en 7 días.

Hemocultivo (femoral) sin desarrollo de bacterias en 7 días.

TAC simple de tórax: ligero infiltrado inflamatorio en las bases, mínimo derrame pleural bilateral.

TAC simple de cráneo: imágenes sugestivas de enfermedad cerebro vascular isquémica en etapa subaguda, signos de ligero edema cerebral.

RM Cerebral: edema en la corteza temporal bilateral, no se descarta evento isquémico agudo.

Se fue dirigiendo la terapéutica según se obtenían los resultados de laboratorio, a las 72 horas se retiró la Vancomicina por tener una tinción Gram negativa, y se confirmó con los cultivos negativos de LCR, hemocultivos y de secreción traqueal, que aunque aislaron *Estafilococo epidermidis*, asumimos que constituyó una contaminación, no obstante se encontraba con meropenem justificando el resultado del Gram en secreciones traqueal. Posteriormente con la negativización de los resultados de las inmunoglobulinas antivirales y al evidenciar la presencia

de *Candida krusei* en dos focos, el respiratorio y en el SNC, se decidió suspender el antiviral, y cubrir con fluconazol a pesar de la resistencia en el cultivo hasta obtener a las 72 horas el voriconazol, antimicótico específico.

Frente a un paciente con síndrome meníngeo de etiología infecciosa, el médico se enfrenta a un reto mayor para descartar las posibles etiologías, siendo la de origen micótico menos frecuente y menos pensada.

7. Discusión

Realizando un diagnóstico diferencial en nuestro paciente donde la sintomatología subaguda puede deberse a ME bacteriana modificada por antibióticos, de etiología tuberculosa, viral y sobretodo micótica en pacientes de riesgo, se hizo necesario descartar todas estas etiologías a través del estudio del LCR y pruebas de laboratorios anteriormente comentadas.

Las ME bacterianas se caracterizaron por la clásica clínica de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones del estado de consciencia aunque varios estudios indican que solo el 44% de los casos presenta dicha sintomatología (5). Las características del LCR, la tinción de Gram, BAAR, nos brinda una orientación diagnóstica. Debemos tener presente que una terapéutica antibiótica mal impuesta, puede modificar el curso clínico de la enfermedad y dificultar la interpretación clínica.

La ME subaguda por excelencia está causada por micobacterias y se considera como una urgencia neurológica, pues el retraso tanto en su sospecha diagnóstica como en el inicio de su tratamiento conlleva una elevada morbi-mortalidad (6).

Aproximadamente el 1% de los casos que padecen tuberculosis se complica con meningitis tuberculosa, tuberculomas, afectación mielorrádica (mal o enfermedad de Pott). La presentación clínica de meningitis es la de mayor mortalidad de las distintas presentaciones de tuberculosis (6, 7,8).

El líquido cefalorraquídeo muestra una presión aumentada aunque puede ser normal, pleocitosis de predominio mononuclear, hiperproteino-

rraquia y glucosa disminuida. En un 10-20% de casos, los valores de glucosa y/o proteínas pueden ser normal. Si el LCR se obtiene tempranamente, puede observarse predominio polimorfonuclear o eosinofílico (8).

La *Candida krusei* es bien conocido como un patógeno fúngico para pacientes con neoplasias hematológicas y para receptores de trasplantes. Utilizando la base de datos ARTEMIS Antifungal Surveillance Program (15), los autores revisaron un registro de aislamiento por colonias de *Candida*, donde se aislaron porcentajes muy bajos de colonias de *C. krusei* para valorar la susceptibilidad invitro frente al Voriconazol. Los datos respecto a América Latina reflejaron que de 19 079 colonias de *Candida*, cerca del 1 % constituye colonias de *C. krusei* y de estas colonias. En Ecuador, en 13 (0,5%) de 2009 muestras se aislaron islotes de *C. krusei* (15), como se puede observar la incidencia es significativamente baja.

Sin embargo en artículos revisados desde la década del 90, se reporta un aumento en la incidencia de esta micosis en pacientes ingresados en salas de hematología, con estadísticas que sugieren que ha incrementado desde un 5% hasta un 10% (16), por lo que tenemos que tener presente en esta era de antibióticos, su uso indiscriminado y las inmunosupresiones transitorias pueden ser los factores de riesgos que predisponen a una invasión micótica en pacientes graves.

8. Conclusiones

- Las meningoencefalitis micóticas siempre deben ser consideradas e incluidas en las posibilidades diagnósticas.
- Una etiología debido a *Candida krusei* se describe en muchos trabajos según la bibliografía revisada, por lo que debemos tenerla presente conjuntamente con la resistencia al fluconazol que posee.

Agradecimiento

Queremos enviar un cálido agradecimiento a todas las autoridades, que nos brindaron un espacio para poder brindar nuestra información científica.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflictos de intereses en la realización de este trabajo.

Referencias

1. Riddell J, Shuman EK. Epidemiology of central nervous system infection. *Neuroimag Clin N Am.* 2012; 22:543-56.
2. Mathers C, Boerma T, Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update. Switzerland: World Health Organization; 2008.
3. Ashok V, Marylow V, Solbring. Infections of the Nervous System. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J eds. *Neurology in Clinical Practice.* Londres: Elsevier 2004: 1455-1495.
4. Maiken C, Guillermo G, Cornelia L, Alicia G, Juan-Luis R, Manuel C, David. P. Susceptibility testing of *Candida* species to echinocandins: comparison of EUCAST EDEF 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion and agar-dilution using RPMI and Isosensitest medium. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: 426-439.
5. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-1859.
6. Allan H. Roper and Robert H. Brown. Infections of the nervous system (Bacterial, Fungal, Spirochetal, Parasitic) and Sarcoidosis. En: Allan H. Roper and Robert H. Brown eds. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* Mc Graw-Hill 2005: 592-630.
7. Cechini D, Ambrosini J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, Pérez M et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS* 2007; 21: 373-374.
8. Peter D, Johan S. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1719-1720.
9. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242-250.
10. Gluckman SJ, Dinubile MJ. Acute viral infections of the central nervous system. En: *Emergent and Urgent Neurology,* Weiner, WJ (Ed), Lippincott, Philadelphia 1992.
11. Bodey G. P. 1984. Candidiasis in cancer patients. *J. Am. Med. Assoc.* 77:13-19. 2.
12. Bodey, G. P., V. Fainstein, I. Garcia, B. Rosenbaum, and Y. Wong. 1983. Effect of broad spectrum cephalosporins on patients microbial flora. *J. Infect. Dis.* 148:892-897.
13. Horn, R., B. Wong, T. W. Kiehn, and D. Armstrong. 1985. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev. Infect. Dis.* 7:646-655.
14. Pfaller M. A., Diekema D, Colombo A.L, Kibbler C, Peng K, Gibbs D.L, Newell V.A, and the Global Antifungal Surveillance Group. 2006. *Candida rugosa*, an emerging pathogen with resistance to azoles: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program. *J. Clin. Microbiol.* 44:3578-3582.
15. Bodey gp, Hanna H.A. Mardani M. Girgawy E, Whimbey E, Hachem R, Raad I. 2000. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. 2000 Sep 25; 160(17):2659-64.

Caso clínico: micobacteriosis pulmonar por *Mycobacterium kansasii*

(Case report: pulmonary mycobacteriosis by *Mycobacterium kansasii*)

Segundo Julián Chuquizala Chafra⁽¹⁾, Leslie Grisel Cuzco Macias^{(1)*}, Karina Andrea Atencio Trujillo⁽¹⁾,
Rubén Israel Moreno Sailema⁽¹⁾, Ivonne Amparo Muquinche Olovacha⁽¹⁾

(1)Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

*Correspondencia: Leslie Grisel Cuzco Macias, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, Riobamba, Ecuador, EC060155, correo electrónico: leslicuzco@gmail.com

RESUMEN

Micobacterias no tuberculosas (MNT) es una designación utilizada para referirse a un gran número de especies de micobacterias ambientales potencialmente patógenas y no patógenas, distintas de la *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*. *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*) es una MNT oportunista causante de infecciones pulmonares, cutáneas, entre otras, cuya tasa de incidencia ha ido incrementando en los últimos años a nivel mundial. A través de presentar el siguiente caso se pretende aportar al conocimiento con respecto al abordaje de pacientes con infección por MNT a nivel pulmonar, dirigido a médicos que trabajan en atención primaria de salud (APS). Se trata del caso de una paciente de 46 años de edad que acude al Hospital Provincial General Docente de Riobamba (HPGDR) con infección por MNT a nivel pulmonar. En el examen microscópico se detectaron Bacilos-Ácido-Alcohol-Resistentes (BAAR) mientras en el cultivo de esputo más antibiograma se aisló *M. kansasii* resistente a los antibióticos utilizados para la terapia convencional de tuberculosis. Se trata de un caso raro en la práctica clínica. Es crucial saber cómo manejar una infección con *M. kansasii* debido a su implicación para la salud del paciente y el sistema de salud nacional. El médico de APS debe reconocer su papel fundamental y la importancia que tiene un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.

Palabras clave: micobacterias no tuberculosas, *Mycobacterium kansasii*, infección, atención primaria de salud

ABSTRACT

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) is a designation for a large number of mycobacterial species potentially pathogenic and non-pathogenic, different than *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae*. *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*) is an opportunistic NTM that causes among other things, pulmonary and cutaneous infections, whose incidence is increasing worldwide. Through the following case report we seek to provide a guide to physicians working on primary health care (PHC) on the management of patients with pulmonary infection caused by NTM. We report the case of a 46-year-old female patient who came to the Hospital Provincial General Docente de Riobamba (HPGDR) with a pulmonary infection caused by NTM. In the microscopic examination it was identified Acid-Fast Bacilli (AFB), meanwhile the microbiological culture and antibiogram it was isolated *M. kansasii* resistant to common antibiotics used for conventional tuberculosis therapy. It is a rare case in the clinical practice. It is crucial to know how to manage an infection with *M. kansasii* due to its implication on the health of affected subjects and the national health system. A physician working on PHC has to know his/her fundamental role and the importance of an early diagnosis and adequate treatment.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium kansasii*, infection, Primary Health Care

1. Introducción

Micobacterias no tuberculosas (MNT) es una designación utilizada para un gran número de especies de micobacterias ambientales potencialmente patógenas y no patógenas distintas de la *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium*

leprae (1-3). La *M. kansasii* es una especie de bacteria que pertenece al grupo heterogéneo del género *Mycobacterium*, conocidos históricamente con otros nombres como micobacterias atípicas, asimismo forma parte de la familia de las *Mycobacteriaceae*, orden de las *Actinomyce-tales*, filo *Actinobacterias*, y clase bacterias

Gram-positivas, que pueden causar afectación de piel y tejidos blandos (4-6).

Inicialmente fueron consideradas microorganismos comensales ampliamente distribuidos en el ambiente como en el suelo, agua dulce y salada, animales domésticos y salvajes, leche y alimentos (7). Y no fue hasta la década de 1950 que se reconoció que la MNT causaba enfermedad pulmonar en seres humanos con déficit de inmunidad celular, ya sea debido a infección por VIH, linfoma, leucemia, trasplantes, quimioterapia, y en pacientes con enfermedad subyacente como bronquiectasias y fibrosis quística (8-11).

A nivel mundial, las infecciones pulmonares causadas por las MNT tienen cada vez una mayor atención, debido a su creciente reconocimiento y el aislamiento en el ámbito clínico, donde los agentes patógenos más frecuentes son *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Mycobacterium marinum*, *M. kansasii*, entre otros (véase Tabla1) (8, 12). La distribución de especies de MNT aisladas de muestras pulmonares difiere significativamente según la región geográfica; sin embargo, la mayoría de estos datos provienen del mundo desarrollado (13).

Micobacterias no tuberculosas que producen infección pulmonar

<i>M. abscessus</i>	Distribución mundial. En casos asociados a MAC
<i>Mycobacterium avium complex (MAC)</i>	Distribución mundial. Más frecuente.
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Distribución mundial. Poco frecuente.
<i>Mycobacterium malmoense</i>	Reino Unido, Norte de Europa, Escaso en EE.UU.
<i>Micobacterium xenopi</i>	Europa, Canadá, escaso en EE.UU.

Fuente: Soto J. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología. In Hernández J, Gutiérrez J, Marín J. Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares. Tercera ed. Madrid: ERGON; 2016. p. 550.

Tabla 1. Micobacterias no tuberculosas que producen infección pulmonar, con distribución mundial.

La prevalencia se ha incrementado de 9.1/100,000 en 1997 a 14.1/100,000 en 2003 en Norte de América, siendo el *Mycobacterium avium complex* (MAC) el agente causal más co-

mún (80,1% de los casos); en Europa de 0.9 a 2.9/100,000 desde 1995-2006, siendo el primer agente causal MAC (42,87% de los casos), seguido por *M. malmoense* (13,67% de los casos); en Asia-Australia de 5.5 a 10.2/100,000 desde 1999-2005, siendo causado principalmente por MAC y *M. abscessus*, seguido por el *M. kansasii* (14). Mientras que, en el Ecuador se ha identificado 55 casos de infecciones por micobacterias atípicas desde el 2001 al 2005, con una incidencia de 0,5 - 1 caso por 100.000 habitantes al año, puesto que al tratarse de una patología rara que cursa con sintomatología similar a una infección por *M. tuberculosis* (15), y poco descrita en este país, por la escasa notificación, al no ser de obligatoriedad el reporte de casos de micobacteriosis (16).

Dada su presencia ubicua en el medio ambiente, es importante distinguir la colonización de la enfermedad activa después del aislamiento de MNT de las muestras pulmonares (1, 17). En respuesta a este desafío, el ATS/IDSA (*American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America*) introdujo criterios diagnósticos rigurosos con componentes clínicos, radiológicos y microbiológicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar MNT (18).

Los pacientes con Bacilos Ácido-Alcohol Resistentes (BAAR) positivo en la microscopía, o aquellos con hallazgos radiográficos de tórax que sugieren una tuberculosis activa, generalmente se presume que tienen una Tuberculosis pulmonar (TBC) causado por *Mycobacterium tuberculosis* (19). En general, estos pacientes son tratados empíricamente durante 6 meses con una combinación de medicamentos recomendados por la Organización Mundial de la Salud, es decir con isoniazida (H), rifamicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) (20-21). Sin embargo, varios síntomas similares causados por *Mycobacterium tuberculosis* de la tuberculosis podrían ser causados por MNT. Por lo tanto, el diagnóstico no concluyente de TBC llega a ser infradiagnosticado y, en algunos casos, con un tratamiento inadecuado (13, 22).

2. Timeline

Paciente femenino de 46 años de edad que en el año 2007 es diagnosticada con tuberculosis pulmonar BAAR positivo, es re-direccionada al cen-

tro de salud para recibir tratamiento esquema uno según Programa Nacional de Control de Tuberculosis, Control y Mejoramiento de la Salud Pública 2007 (fase inicial: 2 meses con Isoniacida (H), rifampicina (R), piracinamida (Z), y etambutol (E), 5 veces por semana; luego fase de consolidación de 4 meses con isoniacida y rifampicina, 3 veces por semana, 2HRZE/4H₃R₃), donde se niega a recibir medicación. En octubre del mismo año, regresa por presentar tos más expectoración, con BAAR positivo, por lo que se solicita referencia al Hospital General de la ciudad de Puyo, 3 días después inicia tratamiento esquema uno. En abril del 2008 egresa del programa por presentar BAAR negativo. En julio del mismo año, presenta nuevamente síntomas respiratorios con BAAR positivo, ingresa nuevamente como tuberculosis pulmonar recaída, inicia tratamiento antifímico o antituberculooso esquema dos (fase inicial: 2 meses Isoniacida (H), rifampicina (R), piracinamida (Z), y etambutol (E), estreptomina (S), 5 veces por semana, y una fase de consolidación de 5 meses con isoniacida, rifampicina, etambutol, 3 veces por semana, 2HRZES/5H₃R₃E₃), y en el año 2009 en el control presenta BAAR negativo.

En noviembre de 2013, acude al centro de salud por presentar síntomas respiratorios, con muestra de baciloscopia contaminada, por lo que se repite, se recibe resultados en mayo del 2014 con BAAR positivo, por lo que el servicio de epidemiología del Hospital General de Puyo realiza transferencia a un centro de salud de tercer nivel (Hospital Provincial General Docente de Riobamba), donde recibe nuevamente tratamiento antifímico esquema dos (2HRZES/5H₃R₃E₃).

En abril del 2016, acude al servicio de consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, a 1 año aproximadamente de concluir esquema dos de tratamiento antifímico: reaparecieron síntomas respiratorios dados por tos de intensidad moderada, expectoración muco-purulenta en moderada cuantía, de forma continua, acompañado de alza térmica no cuantificado de predominio nocturno, precedido de escalofríos, cefalea leve, holocraneana, pérdida de peso no cuantificado; por lo que se realiza finalmente un cultivo microbiológico con antibiograma, aislándose *M. kansasii* con resistencia a H, E, S.

Posterior a análisis del caso y en base a la Estrategia Nacional de Control y Prevención de Tuberculosis del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador, se inicia tratamiento según resultados de antibiograma.

3. Información del Paciente

Paciente femenina de 46 años de edad, divorciada, agricultora, que reside en la ciudad de Puyo-Ecuador.

Antecedentes Patológicos Personales: Tuberculosis Pulmonar (BAAR positivo) diagnosticada en 2007, 2008, 2013.

Gineco-obstetras: Inicio de vida sexual activa: 15 años, Parejas Sexuales: 2. Planificación familiar: ligadura de trompas. Papanicolaou: hace 8 años, no patológico. Gestas totales: 7. Partos: 7. Cesáreas: 0. Abortos: 0.

Alergias: No precisa

Hábitos:

Tabaquismo: No consume

Alcohol: No consume

Drogas: No consume

Hábitos alimenticios: 3 veces al día

Horas de sueño: 6 horas

Micción: Diurna: 3-4 veces, nocturna: 1 vez

Defecación: 2 veces al día

Trasfusiones: Niega

Medicamentos: Anteriormente recibió tratamiento antifímico esquema uno y dos. Al momento del ingreso, no ingiere ningún medicamento.

Antecedentes Patológicos Familiares: Madre con hipertensión arterial.

Antecedentes socioeconómicos: Paciente reside en casa propia en zona rural, de material mixto (madera-ladrillo), piso de cemento. Consta de 6 habitaciones. Viven 10 personas, entre ellos 4 hijos, su hermana junto con su pareja y 3 hijos. Cuenta con servicios de luz, gas y agua entubada, siendo ocasionalmente ingerida directamen-

te del grifo. Fuente de información directa.

Motivo de consulta: Tos continua, de intensidad moderada, con expectoración muco-purulenta en moderada cuantía, y alza térmica de predominio nocturno.

4. Examen físico

Signos vitales al momento del ingreso en el Hospital Docente General de Riobamba, abril 2016:

Temperatura axilar: 38,6°C

Tensión arterial: 120/80 milímetros de mercurio (mmHg)

Frecuencia cardiaca: 114 latidos por minuto (lpm)

Frecuencia respiratoria: 23 respiraciones por minuto (rpm)

Saturación de O₂: 83%

Medidas antropométricas: Peso 35,42 kilogramos (Kg). Talla 1,44 m. Índice de Masa Corporal (IMC) 17,11 kg/m².

Paciente consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, febril, deshidratada, en decúbito activo, biotipo asténico.

Piel y faneras: Piel deshidratada, turgencia y elasticidad disminuida al examen del pliegue cutáneo; cabello de color negro lacio de implantación normal. Uñas de color rosado con mala higiene y llenado capilar de 2 segundos.

Tórax: Simétrico, expansibilidad disminuida, no se evidencia uso de musculatura accesoria.

Aparato Respiratorio: Frémito aumentado y submatidez en base pulmonar izquierda, murmullo vesicular disminuido en campo pulmonar izquierdo, presencia de estertores crepitantes con predominio en campo pulmonar izquierdo.

Aparato Cardio-Vascular: Ruidos cardíacos rítmicos, no se ausculta soplos.

Abdomen: Plano, sin presencia de lesiones, cicatrices, blando, depresible, sin visceromegalias, no se observa circulación venosa colateral. No doloroso a la palpación superficial y profunda.

Ruidos hidroaéreos presentes.

Extremidades: Simétricas, atrofia muscular, fuerza y tono conservado, movimientos activos y pasivo normales, no edemas, llenado capilar 2 segundos. Pulsos distales bilaterales presentes: radial, braquial, cubital, poplíteo, pedio.

Neurológico: Evaluado en base al Mini Mental State con una puntuación de 35/35. Taxia y Praxia normales, movimientos voluntarios e involuntarios normales. Sensibilidad superficial y profunda conservada.

5. Exámenes Complementarios

Diciembre 2008: Esputo BAAR++

Marzo 2013: VIH no reactivo

Junio 2016: Radiografía de tórax postero-anterior, se observa radiopacidad no homogénea que compromete todo el campo pulmonar izquierdo, infiltrado pulmonar y engrosamiento de la trama bronquial derecha. (Véase Imagen 1).



Imagen 1. Radiografía de tórax p.a.

Enero 2017: Cultivo microbiológico con antibiograma. Germen aislado: *Mycobacterium kansasii* (Véase Imagen 2). Antibiograma: resistencia a H, S y E (Véase Imagen 3).

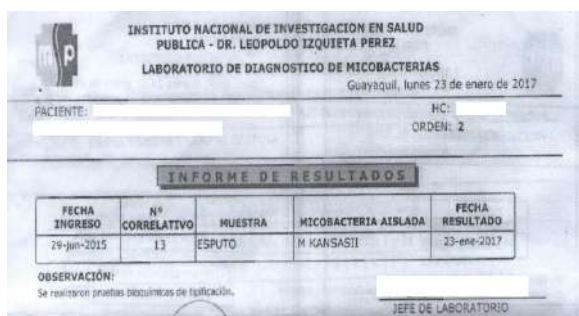


Imagen 2. Informe de resultados del cultivo microbiológico.



Imagen 3. Resultados del antibiograma.

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no reactivo. Prueba serológica para la sífilis (VDRL) negativo. Serología para hepatitis B negativo. Biometría hemática: hemoglobina 11,3 g/dL; hematocrito 37,5%; glóbulos rojos $4,6 \times 10^6$ u/L; MCV 81,2 fl; MCHC 30,1 g/dL; MCH 24,5 pg; glóbulos blancos $6,70 \times 10^3$ u/L; linfocitos 25,0%; neutrófilos 69,9%. Química sanguínea: glucosa 81 mg/dL; urea 15,7 mg/dL; creatinina 0,52 mg/dL; ácido úrico 3,2 mg/dL; bilirrubina total 0,42 mg/dL; bilirrubina directa 0,17 mg/dL; TGP 160,5 U/dL; TGO 25,5 U/dL; colesterol 226,4 mg/dL; triglicéridos 108,8 mg/dL. Elemental microscópico de orina (EMO): no patológico.

6. Evaluación Diagnóstica

Paciente con antecedentes de recidivas de tuberculosis pulmonar, consumo ocasional de agua entubada directamente del grifo, presenta fiebre (38,6°C) de predominio nocturno, de bajo peso, en el examen físico se encuentra patológico a nivel pulmonar con frémito aumentado y submatidez en base pulmonar izquierda, murmullo vesicular disminuido, presencia de estertores crepitantes con predominio en campo

pulmonar izquierdo. En biometría hemática se encuentra anemia normocítica normocrómica, en la química sanguínea los valores de urea y creatinina bajas, TGP elevada, hipercolesterolemia, pruebas serológicas para VDRL, VIH no reactivas, signos de fibrosis e infiltrado en campo pulmonar izquierdo, BAAR positivo. Inicialmente se sospecha una tuberculosis pulmonar multidrogo-resistente (TB-MDR) o una infección pulmonar por micobacteria atípica debido a los antecedentes clínicos de la paciente. El examen microscópico y cultivo microbiológico descarta una histoplasmosis pulmonar. El diagnóstico definitivo se logra al realizar un cultivo microbiológico de esputo, aislándose *M. kansasii*, resistente a H, E, S.

7. Tratamiento

2007-2008: Esquema 1: 2HRZE/4H₃R₃, según Programa Nacional de Control de Tuberculosis, Control y Mejoramiento de la Salud Pública 2007) (23).

2013: Esquema 2: 2HRZES/5H₃R₃E₃, según Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en Ecuador, 2010) (24).

Febrero 2017: Durante 4 meses: Rifampicina 600mg/d vía oral, Claritromicina 500mg/12h VO, Amikacina 500mg/día intramuscular; continuar por 12 meses: Rifampicina 600mg/día VO, Claritromicina 500/12h VO, Trimetropin + sulfametoxazol 400+80 mg c/12h, VO.

8. Seguimiento y resultados

Los signos vitales en la consulta de control, a 3 meses del inicio del tratamiento, presenta tensión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 87 lpm, frecuencia respiratoria de 16 rpm y saturación de O₂: 90%, temperatura axilar de 36,5°C.

Medidas antropométricas: Peso 41,43kg. Talla 1,44 m. IMC 20,01 kg/m².

Paciente consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, afebril, hidratada, en decúbito activo, biotipo asténico. Al momento la paciente no presenta tos, ni expectoración, con mejoría general del cuadro clínico del paciente.

9. Discusión

Se presenta un caso de un paciente femenino de 46 años de edad, que reside en la ciudad de Puyo, ubicada en la región Oriente del Ecuador, conocida como la capital minera del país; que tras ser diagnosticada con Tuberculosis pulmonar BAAR positivo (suponiendo una infección con *M. tuberculosis*) por 3 ocasiones consecutivas en los años 2007-2008-2013 en el centro de salud local; debido a lo cual recibió tratamiento antifímico esquema uno (2HRZE /4H₃R₃) en el primer evento y esquema dos (2HRZES/5H₃R₃E₃) en los 2 siguientes; posteriormente presenta una nueva recaída en abril de 2016 donde se llega finalmente al diagnóstico microbiológico de infección respiratoria atípica por *Micobacterium kansasii*, resistente a H, E y S.

Las micobacterias atípicas se reconocen cada vez más como importantes patógenos pulmonares (9), por su parte *Mycobacterium kansasii* cuenta con 7 genotipos, de los cuales el tipo 1 es el más frecuente seguido del tipo 2, puesto a que el resto son menos patógenos y su incidencia es bastante menor a las anteriores (25).

En los últimos 20 años a nivel mundial, se ha incrementado la descripción de casos de infección respiratoria por MNT, representando en la actualidad entre el 10 y el 30% del total de las micobacterias aisladas en la mayoría de los laboratorios de microbiología, donde el 80% de los aislamientos son clínicamente significativos (25-26). Además, se reconoce que el *M. kansasii* es el segundo más frecuentemente aislado en procesos respiratorios por MNT, mismo que se encuentra en suelos, aguas, productos animales y diversos alimentos (14). A partir de estas fuentes se pueden contaminar muestras clínicas existiendo resultados falsos positivos puesto que son microorganismos ubicuos, además pueden colonizar transitoriamente diversas superficies corporales y, en determinadas circunstancias, producir enfermedad (8, 25). Se desconocen tanto el reservorio natural, que podría ser el agua como los mecanismos de infección en el humano (se piensa en la posibilidad de inhalación por aerosoles), pese a ello, no se ha demostrado el contagio persona-persona (27). La enfermedad tiene un carácter urbano y se relaciona con zonas mineras e industria pesada, y defectos inmunológicos del paciente. Exis-

ten diferencias en las formas de presentación clínica según la serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (13). Así, en los no infectados por este virus produce una enfermedad cuyas características clínicas y radiológicas se parecen a las de una infección por *M. tuberculosis* (8, 13). Por tal razón, se tiende a confundir la etiología de la infección respiratoria, así la paciente del caso expuesto, con prueba para VIH no reactiva, VDRL negativo, presenta un cuadro clínico parecido a una TBC con tos húmeda productiva, bajo peso, BAAR en la microscopia positivo, radiografía de tórax P-A con infiltrado pulmonar y signos de fibrosis, recibe tratamiento con antifímicos esquema uno y esquema dos, con mejoría clínica relativa, pese a ello continua presentando recidivas, tratándose probablemente de una TB multidrogo-resistente (TB-MDR), una infección por Micobacterias no tuberculosas, e incluso se empieza a dudar del diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Por lo que al realizar un cultivo microbiológico de esputo, se confirma la sospecha de ser otro microorganismo el causal de la infección pulmonar en la paciente, adicionalmente presenta resistencia a 3 fármacos utilizados para tratamientos de eventos anteriores. Es así que, es una enfermedad de salud pública desatendida y emergente, que requiere una mayor vigilancia epidemiológica (28).

Según la ATS/IDSA, el diagnóstico de las micobacterias no tuberculosas, se debe considerar el cuadro clínico, el mismo que es variable e inespecífico. Sin embargo, prácticamente todos los pacientes tienen tos crónica o recurrente, producción de esputo, fatiga, malestar general, disnea, fiebre, hemoptisis, dolor en el pecho y pérdida de peso. Los síntomas constitucionales son progresivamente más frecuentes con el avance de la enfermedad pulmonar por MNT; además la evaluación a menudo se complica por síntomas causados por enfermedades pulmonares coexistentes, como bronquiectasias, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias asociada con tabaquismo, fibrosis quística y neumoconiosis. Los hallazgos físicos son inespecíficos y reflejan una patología pulmonar subyacente, como bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la auscultación del tórax, los hallazgos pueden incluir roncus, crepitantes, sibilancias y chi-rridos. Las características radiológicas de la

enfermedad pulmonar MNT dependen de si la enfermedad pulmonar es principalmente fibrocavitaria (similar a la tuberculosis) o se caracteriza por nódulos y bronquiectasias (enfermedad bronquiectásica nodular). En comparación con los hallazgos radiográficos en TBC, los pacientes con enfermedad MNT y cambios radiográficos predominantemente fibrocavitarios tienden a tener las siguientes características: cavidades de paredes delgadas con menos opacidad parenquimatosas circundante, menos extensión broncogénica pero más contigua de la enfermedad, y puede producir una implicación más marcada de la pleura en las áreas afectadas de los pulmones. Sin embargo, ninguna de estas diferencias es lo suficientemente específica para excluir el diagnóstico de infección por *M. kansasii* en función de la apariencia radiográfica. El diagnóstico presuntivo basado en características clínicas y radiográficas no es adecuado para el inicio de la terapia. El aislamiento de MNT en cultivo es esencial para el diagnóstico (18). Cabe

Recomendaciones para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MNT.*

- Radiografía de tórax o, en ausencia de cavitación, tomografía computerizada de alta resolución de tórax.
- Tres o más muestras de esputo para análisis de BAAR.
- Exclusión de otros trastornos tales como tuberculosis y malignidad pulmonar. En la mayoría de los pacientes, se puede hacer un diagnóstico sin broncoscopia o biopsia pulmonar (A, II).
- La enfermedad causada por *M. tuberculosis* a menudo se encuentra en el diagnóstico diferencial para pacientes con enfermedad pulmonar MNT. El tratamiento empírico para la TB, especialmente con frotis de BAAR positivos y los resultados de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, puede ser necesario a la espera de la confirmación del diagnóstico de enfermedad pulmonar MNT (C, III).

Fuente: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007; 175.

Tabla 2. Recomendaciones para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MNT. *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: A, II: Buena evidencia para respaldar una recomendación; C, III: Poca evidencia para respaldar una recomendación a favor o en contra.

Criterios diagnósticos de la enfermedad pulmonar por MNT *

Clinico (ambos obligatorios)

- ? Síntomas pulmonares, opacidades nodulares o cavitarias en la radiografía de tórax o una tomografía computerizada de alta resolución que muestra bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños (A, I)
- ? Exclusión adecuada de otros diagnósticos (A, I)

Microbiológico

- ? Resultados positivos del cultivo de al menos dos muestras de esputo expectorado separadas (A, II). Si los resultados de uno son no diagnósticos, considere la repetición de frotis y cultivos de baciloscopia en esputo (C, III), o
- ? Resultado positivo del cultivo de al menos un lavado o lavado bronquial (C, III)
- ? Biopsia transbronquial u otra biopsia de pulmón con características histopatológicas micobacterianas (inflamación granulomatosa o AFB) y cultivo positivo para NTM o biopsia que muestra características histopatológicas de micobacterias (inflamación granulomatosa o AFB) y uno o más espumas o lavados bronquiales que son positivos para cultivo de MNT (A, II)
- ? Se debe obtener la consulta de expertos cuando se recuperan MNT que se encuentran con poca frecuencia o que generalmente representan contaminación ambiental (C, III)
- ? Se debe seguir a los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar por MNT pero que no cumplan con los criterios de diagnóstico hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido o excluido (C, III)
- ? Hacer el diagnóstico de la enfermedad pulmonar por MNT no requiere, por sí mismo, la institución de la terapia, que es una decisión basada en los riesgos y beneficios potenciales de la terapia para pacientes individuales (C, III)

Fuente: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007; 175.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la enfermedad pulmonar por MNT. * Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: A, II: Buena evidencia para respaldar una recomendación de uso; C, III: Poca evidencia para respaldar una recomendación a favor o en contra.

destacar que las MNT se encuentran ampliamente en la naturaleza; por lo tanto, se produce la contaminación de las muestras respiratorias. Un único cultivo de esputo positivo, especialmente con un pequeño número de organismos, generalmente se considera indeterminante para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar por MNT, por lo que se requiere de 2-3 cultivos que confirmen el diagnóstico según ATS/IDSA (Véase tabla 2 y 3) (18).

En cuanto al tratamiento, las cepas de esta bacteria *M. kansasii* tienen resistencia intrínseca a pirazinamida e in vitro a isoniacida (25), la resistencia a estreptomycin y etambutol se atribuye a los tratamientos previos por el uso de estos fármacos en la paciente; sin embargo se sabe que la rifampicina es el fármaco más activo frente al *M. kansasii*, junto a las fluoroquinolonas, claritromicina y ácido fusídico (25, 29), por estas razones en concordancia con *American Thoracic Society* en cuanto al esquema de tratamiento donde se plantea el uso de H, R, E por 12 meses, y se supe cualquiera de estos fármacos en caso de resistencia por claritromicina (18), además basado en la Estrategia Nacional de Control y Prevención de Tuberculosis de Ecuador (30), se ha llegado al planteamiento de un esquema medicamentoso exclusivo para la paciente, el cual consiste en la administración durante 4 meses: Rifampicina 600mg/d VO, Claritromicina 500mg/12h VO, Amikacina 500mg/día IM; continuando por 12 meses: Rifampicina 600mg/día VO, Claritromicina 500/12h VO, Trimetropin + sulfametoxazol 400+80 mg c/12h. Obteniéndose buenos resultados, al presentar la paciente mejoría general de su cuadro clínico.

10. Conclusiones

Las micobacterias atípicas que producen infección pulmonar, al desarrollar síntomas similares a una TBC, el médico de APS debe sospechar además la posibilidad de una infección respiratoria atípica con *M. kansasii*, tomando en cuenta la ubicación de la residencia habitual y ocasional, antecedentes patológicos personales-familiares y socio-económicos, e inmunidad del paciente, es decir una anamnesis completa, examen físico minucioso, y los exámenes específicos según las recomendaciones nacionales e internacionales, para descartar o confirmar el diagnóstico presuntivo, todo ello, con la finali-

dad de administrar el tratamiento eficaz, eludiendo el desarrollo de bacterias multi-drogo-resistentes, un mayor deterioro de la calidad de vida del paciente, y evitar otras complicaciones. A más de ello, se vuelve imperioso la necesidad de ser obligatorio la notificación de casos de micobacteriosis no tuberculosa en el país, puesto que es vital conocer su prevalencia, incidencia, tasas de morbi-mortalidad, con ello realizar campañas de prevención, y promoción de la salud por parte de la APS.

Agradecimientos

Se agradece al prestigioso Hospital Provincial General Docente de Riobamba, a nuestro tutor y maestro Doctor Julián Chuquizala, al Director y Editor principal de la revista CSSN – La Ciencia al Servicio de la Salud y Nutrición Dr. med. Aymaru Yaulema Riss por la guía recibida durante el análisis y desarrollo del presente caso clínico y finalmente a la paciente que nos autorizó presentar su caso.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. Okoi S, Anderson S, Antonio M, Mulwa S, Gehre F, Adetifa I. Non-tuberculous Mycobacteria isolated from Pulmonary samples in sub-Saharan Africa - A Systematic Review and Meta Analyses. Scientific Reports. 2017 September; 7(12002).
2. Harrison T, Resnick W, Wintrobe M, Thorn G, et.al.. Harrison, Principios de Medicina Interna México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.; 2012.

3. Bakula Z, Brzostek A, Borówka P, Żaczek A, Szulc-Kiełbik I, Podpora A, et al. Molecular typing of *Mycobacterium kansasii* using pulsed-field gel electrophoresis and a newly designed variable-number tandem repeat analysis. *Scientific Reports*. 2018 March; 8(4462).
4. Brooks G, Carrol K, Butel J, Morse S, Mietzner T. *Microbiología Médica*. Vente y cinco ed. León J, editor. México, D.F.: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V. ; 2010.
5. Rozman C. *Farreras: Medicina Interna* Madrid: 13 Edición; 1995.
6. NCBI. MeSH Database. [Online]. [cited 2017 Junio 23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68019909>.
7. Saldías F, Tirapegui F, Díaz O. Infección pulmonar por *Mycobacterium avium* complex en el huésped inmunocompetente. *Rev. chil. enferm. respir*. 2013; 29(3).
8. Ghielmetti G, Friedel U, Scherrer S, Sarno E, Landolt P, Dietz O, et al. Non-tuberculous *Mycobacteria* isolated from lymph nodes and faecal samples of healthy slaughtered cattle and the abattoir environment. *Transbound Emerg Dis*. 2017 December.
9. Díaz O, Tirapegui F, Saldías F. Infección pulmonar por *Mycobacterium avium* complex. *Rev Chil Enf Respir*. 2013;(29).
10. Hermansen T, Ravn P, Svensson E, Lillebaek T. Nontuberculous mycobacteria in Denmark, incidence and clinical importance during the last quarter-century. *Scientific Reports*. 2017 July;(6696).
11. Adzic-Vukicevic T, Barac A, Blanka-Protic A, Laban-Lazovic M, Lukovic B, Skodric-Trifunovic V, et al. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years' experience. *Infection*. 2018 February.
12. Soto J. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología. In Hernández J, Gutiérrez J, Marín J. *Enfermedad por micobacterias ambientales*. Micosis pulmonares. Tercera ed. Madrid: ERGON; 2016. p. 550.
13. Buijtelts P, Van der Sande M, Graaff C, Parkinson S, Verbrugh H, Petit P, et al. Nontuberculous *Mycobacteria*, Zambia. *BMC Infect Dis*. 2009 February; 2(15).
14. Kendall B, Winthrop K. Update on the Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous *Mycobacterial* Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34(1).
15. Chavarria M, Lutwick L, Dickinson B. TB or not TB? *Mycobacterium celatum* mimicking *Mycobacterium tuberculosis*: A case of mistaken identity. *IDCases*. 2018 February; (11).
16. Puga D. Análisis Comparativo de Técnicas de Diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* (DOTS). Tesis de grado. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Naturales; 2006.
17. Vega R, Rodriguez J, Sarduy M. Infección respiratoria por *Mycobacterium kansasii*. *Rev Cubana Med*. 2015; 54.
18. ATS *Mycobacterial* Diseases Subcommittee. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous *Mycobacterial* Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007; 175.
19. Park S, Jo K, Lee S, Kim W, Shim T. Clinical characteristics and treatment outcomes of pleural effusions in patients with nontuberculous mycobacterial disease. *Respir Med*. 2017 December; 133.
20. Organización Panamericana de la Salud. Normas y Guía Técnica. [Online].; 2008. Available from: <http://files.sld.cu/tuberculosis/files/2009/12/tb-labs-baciloscopia1.pdf>.
21. Mogami R, Goldenberg T, Gomes P, Marca C, Queiroz F, Lopes A. Pulmonary infection caused by *Mycobacterium kansasii*: findings on computed tomography of the chest. *Radiol Bras*. 2016; 49.

22. García J, Palacios J, Sánchez A. Respiratory Infections caused by Environmental Mycobacteria. Arch Bronconeumol. 2005 April; 41(4): p. 06 – 219.
23. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Control de Tuberculosis, Control y Normatización DNd, editor. Quito; 2005.
24. Ministerio de Salud Pública. Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en Ecuador. Segunda ed. Normalización DNd, editor. Quito; 2010.
25. Leal A, Gaafarb A, Unzaga B, Crespo N, Cisterna C, García F. Estudio clinicoepidemiológico de la enfermedad por Mycobacterium kansasii en el área urbana de Bilbao. Arch Bronconeumol. 2005 Abril; 41(4).
26. Lin C, Russell C, Soll B, Chow D, Bamrah S, Brostrom R, et al. Increasing Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Specimens from US-Affiliated Pacific Island Jurisdictions1. EID journal. 2018; 24.
27. Johnson M, Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis. 2014 March; 6(3).
28. Ko RE, Mi Moon S, Ahn S, WooJhun B, Jeon K, Kwon OJ, et al. Changing Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases in a Tertiary Referral Hospital in Korea between 2001 and 2015. J Korean Med Sci. 2018 February; 33(8).
29. Koirala J. Mycobacterium Kansasii Treatment & Management. Medscape. 2017 November.
30. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica. Primera ed. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2016.

Uso de megadosis de vitamina C en la cicatrización y desinflamación de heridas quirúrgicas

(Use of megadoses of vitamin C in the healing and disinflammation of surgical wounds)

Iván Naranjo Logroño⁽¹⁾⁽²⁾, Andrés Fernando Vinueza Veloz^{(1)*}, Donna Estefanía Rodríguez Lara⁽¹⁾, Katherin Carmita Vallejo Andrade⁽¹⁾, Kevin Revelo Hidalgo⁽¹⁾

(1)Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) Clínica Metropolitana, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Andrés Fernando Vinueza Veloz, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, Riobamba, Ecuador, EC060155, teléfono: +593 998 96 35 63, correo electrónico: andresvinueza1992@gmail.com

RESUMEN

Fundamento: En el campo hospitalario, aún es tema de controversia sobre cuándo recomendar el uso de altas dosis de Vitamina C. **Objetivo:** Determinar la utilidad clínica de la Vitamina C a grandes dosis por vía intravenosa. **Metodología:** Se revisaron artículos académicos disponibles en MedLine, EMBASE, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Pubmed, Medigraphic, Elsevier y Biblioteca Virtual en Salud. **Resultados:** El uso de megadosis de vitamina C después de un procedimiento quirúrgico presenta efectos favorables en la resolución del proceso inflamatorio a dosis de 3 gramos al día administrados parenteralmente, a su vez, al ser usado como coadyuvante en la cicatrización de heridas a dosis de 4 gramos al día ejerce un efecto beneficioso contra la dehiscencia de heridas. Estas propiedades se explican por la capacidad del ácido ascórbico para disminuir la actividad de las citocinas proinflamatorias, además de su participación en la síntesis del colágeno tipo I, elemento indispensable para una adecuada formación cicatricial. **Conclusiones:** Varios estudios comprobaron los beneficios del uso de megadosis de la vitamina C después de un procedimiento quirúrgico.

Palabras clave: Ácido ascórbico, antioxidantes, cicatrización

ABSTRACT

Background: There is still controversy over how to recommend the use of high doses of Vitamin C in treatment of patients in hospitals. **Objective:** To determine the clinical usefulness of Vitamin C at high doses intravenously. **Methodology:** Review of academic articles available in MedLine, EMBASE, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Pubmed, Medigraphic, Elsevier and Virtual Health. **Results:** The use of megadoses of vitamin C after a surgical procedure has favorable effects in the resolution of the inflammatory process at doses of 3 grams per day administered parenterally. Sometimes it is used as a coadjuvant in the wound healing process at doses of 4 grams per day with beneficial effects and against wound dehiscence. These properties are explained by the ability of ascorbic acid to decrease the activity of proinflammatory cytokines, and in addition to its participation in the synthesis of collagen type I, indispensable element for an adequate scar formation. **Conclusions:** Several studies have shown the benefits of using megadoses of vitamin C after a surgical procedure.

Keywords: Ascorbic acid, antioxidants, scarring

1. Introducción

En Ecuador se desarrollan alrededor de 17000 procedimientos quirúrgicos anualmente en las instituciones de salud pública, donde las complicaciones más frecuentes de estas intervenciones son la infección e inflamación de la herida

quirúrgica. La inflamación es una reacción fisiológica que se desencadena frente a la injuria tisular por la cirugía, si bien esta puede tener como objetivo el inicio de la reparación tisular (1,2) también puede entorpecer la cicatrización de heridas cuando esta se descontrola. Por ello

es necesario realizar una adecuada profilaxis contra las complicaciones mencionadas; actualmente se está investigando los efectos beneficiosos de la vitamina C para el cuidado postquirúrgico (3).

La vitamina C o ácido ascórbico es un micronutriente no sintetizado por el ser humano debido a la carencia de la enzima L-gluconolactona oxidasa, por ello es necesaria su incorporación a través de la ingesta de frutos cítricos y verduras. La vitamina C es un antioxidante que cumple con una importante función en la elaboración del colágeno (4,5). Además en estas investigaciones se demostró que la vitamina C es necesaria para la síntesis de hidroxiprolina el cual es un elemento indispensable para la formación principalmente de colágeno tipo I (6,7), proteína de suma importancia para la cicatrización de heridas. Tal es la importancia del ácido ascórbico en la síntesis del colágeno tipo 1 que su disminución sérica por debajo de 300 mg/L causa un déficit de tejido conjuntivo y una deficiente cicatrización de heridas hechos relacionados con el establecimiento de escorbuto (8). En cuanto a su acción antiinflamatoria se sabe que la vitamina C inhibe los efectos de las citoquinas proinflamatorias (9) como el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y el factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF) y a sus efectos antioxidantes (10).

Al ser la vitamina C un nutriente esencial, la cual se encuentra en suplementos alimentarios o en alimentos como naranjas, papayas, col y pimientos en concentraciones fisiológicas normales va a presentar funciones de óxido-reducción (4).

Una dosis estándar consiste en administrar la cantidad de dosis adecuada para cada persona, lo cual puede provocar el efecto deseado en algunos casos, mientras que la megadosis consiste en administrar una dosis de vitamina elevada de su cantidad recomienda ayudando a enfermedades que no pudieron ser resueltas con una dosis estándar es por eso que, varias investigaciones afirman que la megadosis de la vitamina C puede ayudar a prevenir la formación de radicales libres en las células (11).

El ácido ascórbico puede ser administrado tanto por vía parenteral y oral pero esta última pre-

senta efectos adversos como náusea, diarrea y vómito por ello es que se prefiere su administración parenteral mejorando también su concentración sérica que supera en 30 a 70 veces la concentración alcanzada por vía oral aumentando su efecto terapéutico (12,13).

2. Metodología

Se realizó una revisión sistemática consultando MedLine, EMBASE, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Pubmed, Medigraphic, Elsevier y Biblioteca Virtual en Salud. Los términos de búsqueda fueron las siguientes: especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, antioxidantes, vitamina C en cicatrización e inflamación. Se realizó una síntesis narrativa de los datos y contenidos obtenidos.

3. Resultados y Discusión

Se incluyeron 30 trabajos investigativos tras la revisión bibliográfica especificada en la sección de metodología (1-30). Son varios los estudios que determinan los beneficios de la administración de vitamina C (15-20), estos beneficios se pueden agrupar en beneficios antiinflamatorios y cicatriciales.

La cuantificación de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) determina el estatus inflamatorio de un individuo, de tal manera que la elevación del PCR es indicativo de inflamación y estos valores pueden ser reducidos con el empleo de megadosis de ácido ascórbico (14,15).

Estas propiedades antiinflamatorias se demostraron en el meta-análisis realizado por Bosquet et al. quien en el año 2011 evaluó 13 ensayos controlados en los cuales se administró vitamina C y se determinó su relación con los niveles de PCR en donde se reveló que la administración de vitamina C reduce en un 15% las concentraciones séricas de PCR (16). Esta conclusión se relaciona con los hallazgos de la Encuesta de Evaluación de Nutrición Nacional de Salud realizada en Estados Unidos por Ford et al (17) donde se señala que las concentraciones de PCR fueron inversamente proporcional a la concentración de retinol y vitamina C sustentando así los efectos antiinflamatorios de la vitamina C (18).

De igual manera Basset y sus colaboradores en el año 2014 realizan un estudio para examinar si los niveles fisiológicos de Vitamina C modulan la resolución de la inflamación, por lo cual realizaron un estudio en ratones transgénicos con incapacidad para sintetizar vitamina C a los cuales se les sometió a la estimulación inflamatoria in vitro con lipopolisacáridos (LPS). En el grupo de ratones a los cuales se les suministró megadosis de vitamina C parenteral por 3 a 5 días mostraron una temprana resolución del proceso inflamatorio en comparación con el grupo de ratones a los cuales no se les administró el ácido ascórbico (9,19,20).

Los efectos antiinflamatorios además demostraron tener utilidades terapéuticas oncológicas debido a sus propiedades antioxidantes (21). Linus Pauling en 1970 estableció que la concentración sérica alcanzada a dosis de 10 gramos/día intravenosos resulta tóxica para las células cancerígenas in vitro (22). Su efecto antiinflamatorio también se reflejó en estudios realizados por Hoffer et al. en el año del 2015 donde se evidenció una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia con la administración previa de 1,5 g/kg de peso, de 2 a 3 veces por semana (1).

Con respecto a la cicatrización, se ha comprobado por varios estudios que el ácido ascórbico contribuye al aumento de fibroblastos dérmicos células que desempeñan un papel esencial en la integridad del tejido conectivo mediante la síntesis del colágeno tipo I, el cual interviene en la cicatrización de heridas(23). Además el ácido ascórbico estimula el desarrollo de la membrana basal y reduce la contracción cicatricial (24). Se ha demostrado que la administración de ácido ascórbico tras una cirugía menor reduce el tiempo de cicatrización en aproximadamente 24 horas. Además la disminución de las concentraciones séricas de ácido ascórbico se asocia con un aumento de las complicaciones postoperatorias aunque se desconoce el motivo de esta reducción (25,26). La administración de vitamina c también es importante después de haber culminado el proceso de cicatrización ya que el tejido fibroso cicatricial puede romperse con facilidad hecho que puede evitarse con la administración de ácido ascórbico (25).

Para lograr efectos beneficiosos se puede usar

tanto la vía enteral o parenteral pero su pico sérico es mayor tras la administración parenteral (1760 $\mu\text{mol/L}$) al compararla con el pico obtenido tras la vía enteral (220 $\mu\text{mol/L}$) (1).

El beneficio de usar megadosis de vitamina C por vía parenteral fue además demostrado en un estudio realizado por Padayatty SJ. et al. en el cual se estableció que la dosis máxima tolerable de 3 gramos por vía intravenosa en una sola dosis; tuvo un pico plasmático de 1760 $\mu\text{mol/L}$ en comparación con la administración de la misma dosis por vía oral que obtuvo un pico plasmático de 220 $\mu\text{mol/L}$. Por ello la elección de la vía parenteral resulta en concentraciones séricas más altas de ácido ascórbico lo cual potencia su efecto antioxidante debido a que la vitamina C es un antioxidante cuya capacidad para captar radicales libres depende de su concentración.

Existen interacciones farmacológicas que presenta el ácido ascórbico con fármacos como los anticonceptivos a base de estrógeno o ácido acetil salicílico, cuales disminuyen los niveles séricos (10). Al interactuar con warfarina esta última disminuye su accionar, por ello es que se recomienda que la administración de vitamina c se reduzca a 1 g/día (1) para evitar así trastornos de la coagulación. En cuanto a su eliminación se sabe que cuando se administra más de 3 gramos por vía intravenosa el riñón elimina su exceso a través de la orina lo cual se relaciona con una mayor incidencia de cálculos renales (27).

La importancia de este artículo de revisión radica en aportar datos científicos que sustenten la utilización del ácido ascórbico en el tratamiento antiinflamatorio y cicatricial, el uso de vitamina C no se recomienda con la suficiente fuerza en ninguna de las guías de práctica clínica del Ecuador, ello indica una falta de conocimiento sobre los beneficios del ácido ascórbico, todos ellos apoyados con su respectivo sustento científico. Por ello a continuación se citará la evidencia que sustenta el uso clínico de megadosis de vitamina C Intravenosa.

En el estudio realizado por Berger MM, et. al (26) en Suiza en el año 2008, se realizó a 200 pacientes que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos, a los cuales se les administró megadosis de vitamina C endovenosa durante 5 días a una media de 2,15 gramos. Los pacientes

Intervenidos bajo este esquema mostraron una significativa reducción de la inflamación, objetivada por valores bajos de PCR y estancia de 13 días menor a la del grupo placebo, estos resultados alentadores se ven reforzados por el estudio realizado por Kahn, S.A, R.J. Beers (28) en el año 2011 en la universidad de Nuevo México que fue orientado a pacientes con quemaduras severas, a los cuales se les administró una megadosis de vitamina C endovenosa de 66 mg/kg de peso, en donde al igual que el estudio previamente citado mostró una menor estancia hospitalaria y una mayor recuperación de los pacientes a consecuencia de la disminución de los niveles de PCR (29), demostrando así la eficacia terapéutica de la megadosis de la vitamina C para disminuir la inflamación, por lo que, estos datos nos revelan que existe una mejoría del bienestar del paciente post quirúrgico, demostrado que una respuesta inflamatoria excesiva después de un proceso quirúrgico es producto del establecimiento del estrés oxidativo ya que los procedimientos quirúrgicos promueven un alto gasto metabólico y a consecuencia del mismo (16), una mayor utilización de las reservas del organismo de vitamina C para contrarrestar estas lesiones. Los resultados obtenidos en estos dos estudios se centran en el mecanismo de acción de la megadosis de vitamina C mostrando así una reducción significativa de la actividad de las citocinas proinflamatorias y al efecto antioxidante del ácido ascórbico. Otra vía para explicar el efecto antiinflamatorio de la vitamina C fue dilucidado en el estudio realizado por Albiez G.A. et al. en el año 2013 en Alemania en donde se obtuvo como conclusión que la megadosis de vitamina C administrada por vía endovenosa de 3 gramos en 24 horas induce cambios epigenéticos como las modificaciones de las histonas y la metilación del ADN, los cuales son favorables para la regulación de la expresión genética durante la inflamación (15). En cuanto a la cicatrización, su importancia data de 1942, año en el cual Bartlett et al. demuestra que pacientes con valores bajos de vitamina C en el plasma, las heridas quirúrgicas cicatrizan lentamente (27). Se sabe que tras la administración endovenosa de ácido ascórbico este se acumula en la herida lo cual contribuye a su temprana reparación, por ello una adecuada administración preoperatoria de vitamina C determina que su concentración aumente en la herida quirúrgica ayudando a una cicatrización más temprana (30).

Dentro de las ventajas de la administración de altas dosis de vitamina C, éstas causaron muy pocos efectos secundarios en los ensayos clínicos citados anteriormente, sin embargo, como desventaja puede perjudicar a personas que se encuentren con antecedentes de riesgo como pacientes con insuficiencia renal, deficiencia de G6PD o en aquellos que presentan hemocromatosis (31).

4. Conclusiones

Diversos estudios demuestran la eficacia terapéutica de la megadosis endovenosa de la Vitamina C en lo que respecta a la disminución de la respuesta inflamatoria y en el aumento de la capacidad cicatricial ante una herida, principalmente postquirúrgica. Hechos explicados por la reducción de la actividad de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α y por la capacidad de sintetizar colágeno tipo I, respectivamente.

Esta revisión nos ayuda a esclarecer que las propiedades de la vitamina C son de gran importancia en la eficacia de los cuidados postquirúrgicos de los pacientes que han sido sometidos a una cirugía, así como la importancia de los niveles séricos adecuados preoperatorios que determinarán una cicatrización más temprana.

Agradecimiento

Agradecemos a la Escuela de Medicina de la ESPOCH por la colaboración que presentó para la elaboración de esta revisión bibliográfica al igual que al Dr. med. Aymaru Yaulema Riss quien nos guió en la etapa final de la presente revisión.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento provie-

ne de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

- Anderson N, Fergus RR, Nm C. Vitamin C: A Concentration-Function Approach Yields Pharmacology and Therapeutic Discoveries. *Adv Nutr*. 2001;2(Xii):78–88.
- Nuñez Selles A. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidante: retos y oportunidades. *Rev Cuba Salud Pública*. 2011;37(Ldl):644–60.
- Valdés F. Vitamina C. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97(9):557–68.
- No IC, Particulars D, Corporation ESI. Page 1 of 85. 1948;(1):1–85.
- Ulker E, Parker WH, Raj A, Qu Z, May JM. Ascorbic acid prevents VEGF-induced increases in endothelial barrier permeability. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2016;412(1–2):73–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-015-2609-6>
- Tuero B. Funciones de la vitamina C en el metabolismo del colágeno. *Rev Cuba Aliment Nutr* [Internet]. 2000;14(1):46–54. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ali/vol14_1_00/ali07100.htm
- Reyes YC, González RS, Capdesuñe AS. Importancia del consumo de hierro y vitamina C para la prevención de anemia ferropénica Importance of the iron and vitamin C consumption for the prevention of iron-deficiency anemia. *Medisan* [Internet]. 2009;13(6):1–13. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v13n6/san14609.pdf>
- Agriello MF, Buonsante ME, Franco C, Abeldaño A, Neglia V, Zylberman M, et al. Escorbuto: Una entidad que aún existe en la medicina moderna. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2010;38(2):76–80.
- Wilson JX. Regulation of Vitamin C Transport. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2005;25(1):105–25. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092647>
- Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Melnychuk D, Kavan P, Agulnik J, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: A phase I-II clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(4):1–19.
- Schencke C, Salvo J, Veuthey C, Hidalgo A, del Sol M. Cicatrización en Quemaduras Tipo AB-B en Conejillo de Indias (*Cavia porcellus*) Utilizando Miel de Ulmo Asociada a Vitamina C Oral. *Int J Morphol*. 2011;29(1):69–75.
- Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly J-P, Pinget C, Baines M, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* [Internet]. 2008;12(4):R101. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6981>
- Omori K, Hanayama Y, Naruishi K, Akiyama K, Maeda H, Otsuka F, et al. Gingival overgrowth caused by vitamin C deficiency associated with metabolic syndrome and severe periodontal infection: a case report. *Clin Case Reports* [Internet]. 2014;2(6):286–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.114>
- Pearce A, Thornton L, Sutton PA, Walsh CJ. Post-operative C-reactive protein profile following abdominal wall reconstruction with transversus abdominis posterior components separation. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2017;40:17–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.08.027>
- Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2009;46(6):719–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018>
- Aguirre R, May JM. Inflammation in the vascular bed: Importance of vitamin C. *Pharmacol Ther*. 2008;119(1):96–103.

17. Miles SL, Fischer AP, Joshi SJ, Niles RM. Ascorbic acid and ascorbate-2-phosphate decrease HIF activity and malignant properties of human melanoma cells. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1878-5>
18. Lanman TH, Ingalls TH. Vitamin C Deficiency and Wound Healing: an Experimental and Clinical Study. *Ann Surg* [Internet]. 1937;105(4):616–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17856964> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1390376>
19. Ramirez P, Tylecote A. Original Articles. *Technol Anal Strateg Manag* [Internet]. 2004;16(1):97–119. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0953732032000175535>
20. Rümelin A, Humbert T, Lühker O, Drescher A, Fauth U. Metabolic clearance of the antioxidant ascorbic acid in surgical patients. *J Surg Res*. 2005;129(1):46–51.
21. Sinha BK, van 't Erve TJ, Kumar A, Bortner CD, Motten AG, Mason RP. Synergistic enhancement of topotecan-induced cell death by ascorbic acid in human breast MCF-7 tumor cells. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2017;113:406–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.377>
22. Mohammed BM, Mohammed BM, Fisher BJ, Fisher BJ, Huynh QK, Huynh QK, et al. Resolution of Sterile Inflammation: Role for Vitamin C. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014;2014(11):1–15. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/173403/> <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116738>
23. Yussif NM, Abdul Aziz MA, Abdel Rahman AR. Evaluation of the anti-inflammatory effect of locally delivered Vitamin C in the treatment of persistent gingival inflammation: Clinical and Histopathological Study. *J Nutr Metab*. 2016;2016(Figure 1).
24. Hunt AH, Of R, Healing W. the Role of Vitamin C in Wound Healing. *Br J Surg*. 1941;28(111):436–61.
25. Shibuya N, Humphers JM, Agarwal MR, Jupiter DC. Efficacy and Safety of High-dose Vitamin C on Complex Regional Pain Syndrome in Extremity Trauma and Surgery-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Foot Ankle Surg* [Internet]. 2013;52(1):62–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2012.08.003>
26. Silverstein RJ, Landsman AS. The effects of a moderate and high dose of vitamin C on wound healing in a controlled guinea pig model. *J Foot Ankle Surg* [Internet]. 1999;38(5):333–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1067-2516\(99\)80004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1067-2516(99)80004-0)
27. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *BioFactors*. 2011;37(1):46–50.
28. Song J, Kwon O, Chen S, Daruwala R, Eck P, Park JB, et al. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and glucose. *J Biol Chem*. 2002;277(18):15252–60.
29. Use I. Brief Communication Vitamin C Pharmacokinetics : Implications for Oral and. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):533–8.
30. Vallance BD, Hume R, Weyers E. Reassessment of changes in leucocyte and serum ascorbic acid after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1978;40(0007–0769 LA-eng PT-Journal Article):64–8.
31. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation After Severe Burn Injury Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review. *J Burn Care Res* [Internet]. 2011;32(1):110–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01253092-201101000-00016>

Acción biológica de la terapia fotodinámica en el cáncer de próstata

(Biological action of photodynamic therapy in prostate cancer)

Kenia Sagué Doimeadios^{(1)*}, Berlis Gómez Leyva⁽²⁾, María Teresa Díaz Armas⁽²⁾

(1) Facultad de Biología, Albert-Ludwigs-Universitaet Freiburg, Freiburg, Alemania, 79085, www.uni-freiburg.de

(2) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

* Correspondencia: Kenia Sagué Doimeadios, Facultad de Biología, Albert-Ludwigs-Universitaet Freiburg, Friedrichstr. 39, Freiburg, Alemania, 79085, correo electrónico: kenia.sague@outlook.com

RESUMEN

El cáncer de próstata órgano confinado se ha beneficiado en los últimos años de la terapia fotodinámica (TFD) consistente en la administración de energía por medio de luz con longitud de onda determinada, que al contacto con el oxígeno produce radicales libres productores de daño tisular en las células cancerosas. Entre los fotosensibilizadores más empleados se encuentra el medicamento **TOOKAD®** (Paladium bacteriumchlorophile) una solución con para el uso intravenoso. Realizamos una revisión bibliográfica de varios ensayos clínicos en relación con su utilización clínica. Su aplicación en el cáncer de próstata localizado es muy alentador. No obstante, las estadísticas demostrables por ensayos clínicos aleatorizados deben mejorar y demostrar la mejoría en términos de supervivencia, así como calidad de vida, para ello deberá confirmarse el control del cáncer.

Palabras clave: Terapia fotodinámica, cáncer de próstata, revisión

ABSTRACT

In recent years organ-confined prostate cancer has benefited from photodynamic therapy (PDT) consisting of the administration of energy by means of light with a determined wavelength that, upon contact with oxygen, produces free radicals that produce tissue damage in cancer cells. Among the most used photosensitizers is **TOOKAD®** (Paladium bacteriumchlorophile). We conducted a literature review of several clinical trials in relation to the clinical use of **TOOKAD®**. Its application in localized prostate cancer is very encouraging. However, the statistics demonstrable by randomized clinical trials should improve and demonstrate the benefits in terms of survival as well as quality of life, for this the control of cancer should be confirmed.

Keywords: Photodynamic therapy, prostate cancer, review

1. Introducción

El Cáncer de próstata es una de las enfermedades más frecuentes en el hombre y ha sido tratado con cirugía radical o bien radioterapia en sus estadios iniciales. Frecuentemente se producen impotencia sexual e incontinencia urinaria a pesar de los avances en técnicas quirúrgicas nuevas o perfeccionamiento de las anteriores, pero la realidad es que los hombres continúan expuestos a estas complicaciones. En los últimos años se ha incrementado su detección precoz debido a la presencia del PSA (antígeno prostático específico) detectándose en muchos casos en personas jóvenes (1,2), por ello la búsqueda de tratamientos menos mutilantes y que sean efectivos se encuentran en la

óptica de los científicos, tratando de obtener terapias focales dentro de las cuales se encuentra la Terapia fotodinámica (TFD).

El principio básico de la TFD es generar fotosensibilidad química en un tejido objetivo (3-6). Para que esto ocurra es necesario tener un fotosensibilizador que, al absorber luz a una determinada longitud de onda, genere oxígeno singlete y otros radicales citotóxicos. La Terapia Fotodinámica es un tratamiento que provocó las tumorales su destrucción respetando a los tejidos normales que se encuentran en derredor. Se basa en la utilización de componentes fotosensibilizadores combinados con diferentes tipos de luces cuyas fuentes (lámparas de LDE)

generan elevada energía con longitudes de onda específica. Igualmente, el láser es una fuente de luz frecuentemente utilizada. La vía endoscópica por medio de fibras óptica se emplea para el tratamiento de neoplasias del árbol urinario.

Existen múltiples sustancias que tienen la propiedad de ser fotosensibilizador, acumulándose en células y tejidos tumorales para ello es necesario contar con oxígeno el que es activado por la luz con determinada longitud de onda (zona del rojo con espectro de luz visible) debido a que penetra en mayor proporción a los tejidos. La longitud de onda necesaria para activar el fármaco fotosensibilizador suele estar entre los 600 y los 800 nanómetros (nm). La hemoglobina absorbe casi toda la luz por debajo de los 600 nm y las longitudes de onda mayores de 900 nm son insuficientes para generar radicales libres. La sustancia fotosensibilizada se excita y su energía es transferida al O₂ (oxígeno molecular) dando lugar al 1O₂ (oxígeno singlete) (7-9) así como a otros tipos reactivos de oxígeno formándose una cadena bioquímica cuya consecuencia es la muerte celular tumoral de forma selectiva. Estos componentes (fotosensibilizadores, oxígeno y la luz) son los que ocasionan el fallecimiento de las células causantes del tumor (10-13).

En los años 80, los derivados de la hematoporfirina fueron los fotosensibilizadores más importantes de esta terapia, siendo el Photofrin (porfímero de sodio) el primer fotosensibilizador que obtuvo autorización para ser utilizado en dicho tratamiento, debido a sus características compatibles para la administración segura en humanos (14).

1.1. Utilidad de esta terapia

- a) Focalización sobre las células tumorales para su destrucción después de irradiar por medio de luz la zona en que se encuentra acumulado el producto fotosensibilizante.
- b) Poco efecto tóxico sistémico.
- c) No se conocen reacciones mutagénicas.
- d) No excluye la utilización de otros tratamientos convencionales contra el cáncer.

1.2. Mecanismo de la fotoquímica y fotosensibilizadores

Una vez que ocurre la excitación en el fotosensibilizador se producen diferentes formas de energía ya sea por fluorescencia, calor o el oxígeno molecular sufre su interacción formándose en unos casos una reacción fotoquímica donde intervienen el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno o bien el anión superóxido (reacción fotoquímica I). También pudiera formarse el oxígeno singlete (reacción fotoquímica II) quien es primordial en la muerte celular. El compuesto fotosensibilizador al penetrar en las células tumorales lesiona entre otros al aparato de Golgi y lisosomas, producto de ello la apoptosis y necrosis ocasionan la muerte celular (8-12). La luz es muy importante debido a que los compuestos fotosensibilizadores tienen alta absorción en la zona roja del espectro de luz visible así la luz con longitud de onda de 500-600 nm puede penetrar 4 mm y tener profundidad de 8mm cuando sus longitudes de ondas sean de 600-800 nm. Existen muchos compuestos fotosensibilizadores entre los que se encuentran: benzoporfirinas, bacterioclorinas, protoporfirina, porfirinas, porfíricos, ftalocianinas, clorinas, texafirinas y las porfinas.

La Terapia Fotodinámica produce su efecto antitumoral basada en el siguiente accionar:

1. Destrucción tumoral.
2. Crea trastornos en la vascularización tumoral
3. Despierta el sistema inmunológico.

Las células tumorales tienen muchos receptores de lipoproteínas séricas de baja densidad esta propiedad se aprovecha por los compuestos fotosensibilizadores que viajan en liposomas hasta el órgano diana penetrando en el tumor. Cada tejido tiene diferencias en relación a la concentración de estos compuestos esto conlleva a establecer para cada paciente un ajuste en la cantidad de emisión de fluorescencia. Con esta terapia se forman trombos en la zona vascular tumoral y esto produce disminución de oxígeno comprometiendo la nutrición del tumor, siendo una lesión irreversible que consecuentemente trae agregación plaquetaria y vasoconstricción entre otros fenómenos hísticos, produciendo hi-

poxia en el tumor y muerte. Una vez administrado el compuesto fotosensibilizador deberá practicarse la exposición a la luz 15 minutos después que es el tiempo que tarda en distribuirse el producto por el plasma, claro que cada tejido puede tener diferente velocidad de captación (15-18).

2. Métodos

Las terapias focales constituyen una opción de mínima comorbilidad y oncológicamente segura. Realizamos una revisión bibliográfica centrando la atención en aspectos de la terapia vascular fotodinámica con **TOOKAD®** (Palladium bacteriumchlorophile). Con esta finalidad, se realizó una amplia búsqueda bibliográfica referida a ensayos clínicos efectuados del 2013 al 2017 así como publicaciones originales y revisiones referentes al objeto de esta revisión, sin restricciones por año de publicación. Este artículo revisa el estado actual de la TFD con **WST11** (**TOOKAD®** soluble) en el campo de la terapia focal del cáncer prostático de bajo riesgo.

3. Resultados y Discusión

3.1. Aplicación en el cáncer de próstata

Esta terapia no es nueva en esta patología, en los años 1990 ya se comenzó a utilizar en lesiones tempranas de cáncer prostático observándose la presencia necrosis y fibrosis en la próstata (19). El Grupo de Trabajo Internacional sobre el cáncer de próstata y el Centro de Coordinación de Paradigma (20) han propuesto una definición clínica de los candidatos adecuados para la terapia focal (Tabla.1).

Para producir radiosensibilización los productos más utilizados han sido el ALA, HPD y Palladium bacteriumchlorophile. Se ha recomendado el uso ALA-TFD con drogas quimioterápicas (metotrexate, vinca alcaloides, etc.) en un esfuerzo por potenciar la acción de los fotosensibilizadores.

Varios ensayos clínicos (Tabla 2) aplican preferentemente el **WST11** (21-25) obteniéndose resultados alentadores en la expansión de este tratamiento (26,27) ya que es insoluble en agua y lipofílico y alcanza alta concentración en las células endoteliales de los neo vasos tumorales. Con la irradiación esta neovascularización tumoral

se necrosa y cesa el aporte nutricional al tejido tumoral. No obstante, faltan estudios de ensayos clínicos con estadísticas más amplias que demuestren aspectos en relación con la supervivencia de los pacientes comparados con los tratamientos habituales del cáncer de próstata.

La aplicación de bacterioclorina (palladium-bacteriopheophorbide) (28,29) en enfermos que recibieron anteriormente radiaciones ha tenido buenos resultados reportándose 70% de eliminación de la zona tumoral en la periferia de la glándula. Cuando se practicó estudio histológico los resultados fueron alentadores.

Al iniciar el tratamiento debe demostrarse la distribución del fotosensibilizador en la próstata porque es muy variable su presencia efectiva para ello se utiliza la fibra óptica colocada transperitonealmente (igual que la braquiterapia) que puede obtener la fluorescencia determinando su concentración tisular. Así por medio de la espectrofluorometría (30) se conoce la captación de la sustancia fotosensibilizadora.

3.2. Realización del proceder

La anestesia generalmente utilizada es la general en un procedimiento ambulatorio que toma unas 2 horas. Se coloca al paciente en posición de litotomía y bajo guía se toma biopsia transrectal ecodirigida de próstata empleando una rejilla de braquiterapia. La administración de la luz en el cáncer de próstata se puede realizar mediante fibra óptica insertada transperinealmente con la misma plantilla que la braquiterapia. El uso de fibras ópticas difusoras cilíndricas que se insertan perpendicularmente en una placa base permite obtener uniformidad en la cantidad de luz que llega a cada área prostática, preservando la uretra y el recto. Se aplica un algoritmo preoperatorio de Resonancia Magnética Nuclear. Las sondas de detección son situadas en próstata, uretra y en la fascia de Denonvillier para controlar el tratamiento. Se realizan biopsias prostáticas antes y después de la aplicación de la luz, con el fin de medir, mediante espectrofluorometría la captación de sustancia fotosensibilizadora.

Los vasos sanguíneos intratumorales del cáncer de próstata se han relacionado con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Así mis-

PARÁMETROS	VALORES
PSA	< 10 ng/ml, PSAD < 0.15 ng/mL/g
ESTADÍO CLÍNICO	T1NxMx o T2aNxMx
ANATOMÍA PATOLÓGICA GLEASON	3 + 3 o menos (sin grado 4 o 5) No más de 2 regiones adyacentes positivas para el cáncer Longitud total de cáncer <10 mm en total y <7 mm en cualquier 1 núcleo; <1/3 de núcleos positivos para el cáncer
IMÁGENES RESONANCIA MAGNÉTICA	Dimensión más grande <15 mm si el volumen de próstata > 25 gramos o <10 mm si el volumen <25 gramos. Contacto capsular <5 mm en imágenes axiales. No hay signos de extensión extracapsular o invasión de vesículas seminales.

Fuente: Grupo de Trabajo Internacional sobre el cáncer de próstata

Tabla 1. Candidatos al tratamiento.

AÑO	No. PAC.	CARACTERIZACIÓN TUMORAL	RESULTADOS	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
2013	85	Bajo-intermedio Riesgo	Tratados 68 (80%) pacientes Biopsia positiva: 17.4–38.1% Disfunción eréctil: 9 pacientes.	(21)
2016	30	Gleason: 3+3	21 pacientes (dosis 4 mg/kg) WST11 y energía 200 J Biopsia negativa: 10 pacientes. 15 enfermos con mayor dosis Biopsia residual: 73,3%	(22)
2015	42	Bajo riesgo	WST11 4 mg/kg activado con luz 753 nm dosis de 200 J/cm Efecto del tratamiento: 95%. Biopsia negativa: 10/12: 83%	(23)
2015	117	PSA <10 ng/mL Gleason: 7 (3 + 4)	WST11 4 mg/kg (200 J/cm) Biopsia negativa: 68.4 % a los 6 meses. 80.6 % posteriormente.	(24)
2017	206	Bajo riesgo Gleason patrón 3	Biopsia negativa: 101 (49%): Prostatitis: 2% Retención de orina: 15 pacientes	(25)

Fuente: Bibliografía PubMed

Tabla 2. Terapia Fotodinámica. Resultados Ensayos clínicos Paladium bacteriumchlorophile. (WST11)

mo en estudios experimentales sobre roedores se producen lesiones tisulares producto a la apoptosis que padecen las células tumorales, ya que la hipoxia tisular se incrementa. Muchos investigadores proponen la utilización conjunta de antiangiogénicos. Esta terapéutica puede repetirse tantas veces como sea necesario, al no producir lesiones sobre los tejidos adyacentes.

Se han realizado estudios (32,33) destinados a expandir las indicaciones de la terapia fotodinámica fuera del cáncer localizado principalmente después del fracaso de una radioterapia utilizando el fotosensibilizador Motexafin lutetium con luz de láser.

4. Conclusiones

La aplicación de la terapia fotodinámica con el fotosensibilizador **TOOKAD®** (Paladium bacteriumchlorophile) en el cáncer de próstata localizado es muy alentadora, las estadísticas demostrables por ensayos clínicos aleatorizados deben mejorar y demostrar la mejoría en supervivencia, así como calidad de vida, para ello deberá confirmarse el control del cáncer.

Agradecimientos

A nuestras instituciones que nos han brindado el soporte informático para la revisión bibliográfica.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias

1. Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA* 2013;310(8):797-8

2. Ferlay J. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No 11[Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Online]. Available from: :<http://globocan.iarc.fr> [Accessed 21 February 2018].
3. Ferriols Lisart F, Pitarch Molina J. Principios de la fototerapia y su aplicación en el paciente oncológico. *Farm Hosp* 2004 ;28(3): 205-13.
4. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 380-387.
5. Brown SB, Brown EB, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5:497–508.
6. Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy in oncology. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 917-927.
7. Niedre MJ, Secord AJ, Patterson MS, Wilson BC. In vitro test of the validity of singlet oxygen luminescence measurements as a dose metric in photodynamic therapy. *Cancer Res* 2003; 63: 7986.
8. Min CG, Ferreira PJO, Pinto da Silva L. Theoretically obtained insight into the mechanism and dioxetanone species responsible for the singlet chemiexcitation of Coelenterazine. *J Photochem Photobiol B*. 2017;174:18-26.
9. Jiménez A. New Insights in Photodynamic Therapy: Production, Diffusion and Reactivity of Singlet Oxygen in Biological Systems, Tesis doctorado, Universidad Ramon Llull, 2010.
10. Pino-Pinto J, Incorporación de un fotosensibilizador porfirínico un una matriz biopolimérica para su posible uso en terapia fotodinámica. Tesis doctorado. Escuela de Química y farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, 2013.

11. Alcocer-Macías J. Terapia fotodinámica, una nueva modalidad de tratamiento oncológico, *Neumología y Cirugía de Tórax* 2000; 59(3): 88-91.
12. Ramírez Backhaus M. Terapia fotodinámica en el cáncer de próstata localizado, *Actas urológicas españolas* 2007; 31(6): 633-641.
13. Oconnor A, et al. Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy. *Photochemical and Photobiology* 2009; 85: 1053–1074.
14. García I. Láser y terapia fotodinámica en el tratamiento del acné. Tesis doctoral, Departamento de medicina, Facultad de medicina, Universidad de Alcalá, 2009.
15. Zou Z, Chang H, Li H, Wang S. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy. *Apoptosis*. 2017;22(11):1321-1335.
16. Sánchez V, Romero MP, Pratavieira S, Costa C. Physiological considerations acting on triplet oxygen for explicit dosimetry in photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19:298-303.
17. Uranga J, Matxain JM, Lopez X, Ugalde JM, Casanova D. Photosensitization mechanism of Cu(ii) porphyrins. *Phys Chem Chem Phys*. 2017 ;19(31):20533-20540.
18. Li L, Wang H, Wang H, Li L, Wang P, Wang X, Liu Q. Interaction and oxidative damage of DVDMS to BSA: a study on the mechanism of photodynamic therapy-induced cell death. *Sci Rep*. 2017;2(7):43324.
19. Shi-Chung Chang Giovanni A. Buonaccorsi, Alexander J. MacRobert, and Stephen G. Bown Interstitial Photodynamic Therapy in the Canine Prostate With Disulfonated Aluminum Phthalocyanine and 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX. *The Prostate* 1997; 32:89–98.
20. Turpen, R., & Rosser, C. J. (2009). Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution?. *BMC Urology* 2009; 9:2.
21. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. *TOOKAD ((R)) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer*. *BJU Int* 2013;112(6):766-74.
22. Taneja SS, Bennett J, Coleman J, Grubb R, Andriole G et al. Final Results of a Phase I/II Multicenter Trial of WST11 Vascular Targeted Photodynamic Therapy for Hemi-Ablation of the Prostate in Men with Unilateral Low Risk Prostate Cancer Performed in the United States. *J Urol*. 2016 ;196(4):1096-104.
23. Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH et als. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int*. 2015 ;116(6):888-96.
24. Azzouzi, A.R., Barret, E., Bennet, J. et al. *TOOKAD® Soluble focal therapy: pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer*. *World J Urol* 2015; 33: 945.
25. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(2):181-191.
26. Moore CM, Pendse D, Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer--a review of current status and future promise. *Nat Clin Pract Urol*. 2009 ;6(1):18-30.
27. Gheewala T, Skwor T, Munirathinam G. Photosensitizers in prostate cancer therapy. *Oncotarget*. 2017; 2;8(18):30524-30538.

28. Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, Haider MA, Evans A et als. Vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide photosensitizer for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response. *J Urol.* 2007 ; 178(5):1974-9.
29. Haider MA, Davidson SR, Kale AV, Weersink RA, Evans AJ et als. Prostate gland: MR imaging appearance after vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide. *Radiology.* 2007 ; 244(1):196-204.
30. González-Peramato Pilar, Regadera Javier, Juarranz Ángeles. La terapia fotodinámica en urología: Mecanismos de acción biológicos y patológicos. *Arch. Esp. Urol.* [Internet]. 2008; 61(9): 1135-1144.
31. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. *TOOKAD ((R))* Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(6):766-74.
32. Verigos K, Stripp DC, Mick R, Zhu TC, Whittington R et als. Updated results of a phase I trial of motexafin lutetium-mediated interstitial photodynamic therapy in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2006;25(1-2): 373-87.

Impacto del síndrome climatérico en la función sexual

(Impact of climateric syndrome on sexual function)

Leydi del Pinar Lema Lema^{(1)*}, Iván Naranjo Logroño⁽¹⁾⁽²⁾

(1)Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) Clínica Metropolitana, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Leydi del Pilar Lema Lema, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, Riobamba, Ecuador, EC060155, teléfono: +593 23018-994, correo electrónico: pilarleydi1993@gmail.com

Artículo recibido el 14.10.2017, aceptado el 10.11.2017

RESUMEN

Introducción: El síndrome climatérico se puede definir como el conjunto de signos y síntomas que se presentan en la perimenopausia y postmenopausia, incluye síntomas vasomotores, alteraciones del sueño, alteraciones psicológicas y atrofia genital. **Objetivo:** Conocer el impacto del síndrome climatérico sobre la función sexual y calidad de vida de las mujeres que atraviesan esta etapa de la vida. **Métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica. Los artículos revisados fueron obtenidos de fuentes como Google Académico, Pubmed, LILACS; la selección de la bibliografía comprendió artículos publicados entre 2011 y 2018. **Conclusiones:** La sexualidad en este periodo y la vejez es un tema de vital importancia para la salud pública. La disfunción sexual como resultado del síndrome climatérico desencadena sentimientos de baja autoestima, desapego y frustración, lo que ocasiona en la mujer que lo padece desinterés por el sexo y un impacto negativo muy claro en su calidad de vida.

Palabras clave: menopausia, disfunción sexual, síndrome climatérico

ABSTRACT

Introduction: The climacteric syndrome can be defined as a set of signs and symptoms that appear in perimenopause and postmenopause, including vasomotor symptoms, sleep disturbances, psychological alterations and genital atrophy. **Objective:** To know the impact of the climacteric syndrome on the sexual function and quality of life of the women going through this stage of life. **Methods:** The present work is literature review. Reviewed articles were obtained from sources such as Google Scholar, Pubmed, LILACS; the selection of literature included articles published between 2011 and 2018. **Conclusions:** Sexuality in this period and old age is a topic of vital importance for public health. Sexual dysfunction as a result of climateric syndrome originates feelings of low self-esteem, detachment and frustration, causing disinterest in sex, having a clear negative impact on women quality of life.

Keywords: menopause, sexual dysfunction, climacteric syndrome

1. Introducción

El síndrome climatérico se puede definir como el conjunto de signos y síntomas que se presentan en la perimenopausia y postmenopausia, incluye síntomas vasomotores, alteraciones del sueño, alteraciones psicológicas y atrofia genital (1).

El aumento progresivo de la expectativa de vida ha hecho que exista un porcentaje alto de mujeres con síndrome climatérico prolongado, modificando la relación entre el síndrome climatérico

y la disfunción sexual (2). La falta de información a cerca de los síntomas asociados a la sexualidad durante este periodo, tabús sociales, culturales y/o religiosos han ocasionado descuido en la atención a este grupo etario, lo que ha creado preocupación en el área de salud durante largo tiempo, por lo que el tema ha sido abordado por varios autores (3,4).

La revisión bibliográfica se ha realizado con el objetivo de analizar el impacto del síndrome climatérico en la calidad de vida sexual de la mujer.

2. Métodos

La revisión bibliográfica se realizó entre el 1 enero 2014 y el 31 de diciembre de 2016, utilizando como buscadores a Google Académico, Pubmed, LILACS. Los descriptores empleados fueron menopausia, postmenopausia, disfunción sexual, síndrome climatérico. Se obtuvieron alrededor de 40 artículos, los mismos que contenían los descriptores en combinación con diferentes palabras claves.

Criterios de inclusión: artículos de investigación, revisiones bibliográficas y tesis, los cuales disponían de datos como prevalencia, frecuencia de los síntomas del climaterio y la presencia de disfunción sexual.

Criterios de exclusión: estudios donde la población eran mujeres jóvenes, embarazadas o con enfermedades asociadas a problemas anatómofuncionales dentro del periodo climatérico.

3. Discusión

El climaterio se ha dividido en dos etapas: la perimenopausia (desde el inicio de los síntomas climatéricos hasta la menopausia) y la postmenopausia (etapa que se extiende desde la menopausia hasta 10 años aproximadamente) y que a su vez se subdivide en etapa temprana, que se refiere a los 5 primeros años de postmenopausia y la etapa tardía, desde 5 años después de la menopausia hasta los 64 años (5,6).

La sexualidad en la mujer durante este periodo es el aspecto que se ve principalmente afectado, lo que podría deberse en gran parte a los cambios fisiológicos normales que ocurren en este periodo. Durante el climaterio es común la coexistencia de síntomas de depresión, trastornos del sueño y problemas sexuales. De este modo, en una muestra representativa se determinó la existencia de esta triada de síntomas en un 5% de la población estudiada (7,8).

La disfunción sexual es el resultado de una respuesta sexual anormal, lo que ocurre con una prevalencia de entre el 25% y 43 % en mujeres durante el climaterio (9). El diagnóstico de disfunción sexual, los síntomas y signos deben ser persistente, graves y ocasionar a la paciente una

preocupación que le impida tener relaciones sexuales de forma normal y placentera, afectando también su calidad de vida (10,11).

3.1. Epidemiología

En el momento de la menopausia un 75% presentará síndrome climatérico, que ha de durar al menos 5 años en el 50% de los casos (12), lo que conlleva alteraciones vasomotoras y sexuales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que en pocos años 750 millones de mujeres padecerán síndrome climatérico a nivel mundial. Una significativa cantidad de estas mujeres va a permanecer con sofocos o alteraciones vasomotoras durante más de 10 años (10).

Estudios realizados evidencian que el 42% de mujeres en perimenopausia presentan disfunción sexual, un 27% descenso de la libido y un 11% evaden mantener relaciones sexuales y que estos porcentajes siguen aumentando en el transcurso del climaterio (13). Del 67% de mujeres que afirma mantener relaciones sexuales, 20% afirma que no son placenteras y 30% tiene relaciones sexuales con poca frecuencia, lo que parece tener relación directa con la lubricación vaginal (11).

Sánchez et al. menciona que cerca de un 66% de las mujeres presentan disfunción sexual después de la menopausia, dato en consonancia con el hecho de que el 67% de mujeres afirma tener algún tipo de dificultad en sus relaciones sexuales (14).

El mito a considerar es el siguiente: "con la edad se pierde el apetito sexual". Actualmente se ha probado que la duración de la fase orgásmica en mujeres entre 50 a 75 años sufre un declive paulatino de poca importancia. En este grupo entre un 50 y 85% percibe un deterioro tanto físico (atrofia vaginal, dispareunia y anorgasmia) como psicológico (15); asimismo, juega un papel importante la influencia social, histórica, religiosa y personal (falta de autoestima y cambios propios de la edad), volviéndose todo un obstáculo en las relaciones sexuales. Sólo una de cada cuatro mujeres consultará a su médico estos síntomas (7).

3.2. Cambios físicos

La disfunción sexual es una compleja interacción de factores biológicos, hormonales y psicológicos (Tabla 1) (6).

Entre los cambios ginecológicos que alteran el acto sexual se encuentran la sequedad vaginal que ocurre en el 90% de las mujeres, pérdida del soporte pélvico, disminución de la erección del clítoris y los pezones, lo que resulta en la disminución del deseo sexual, aversión al sexo, trastornos de dolor como dispareunía, vaginitis atrófica y frigidez (16).

Las mujeres postmenopáusicas presentan una alta frecuencia de disfunción sexual, entre los síntomas principales se encuentran: problemas de lubricación (entre el 13% y el 51%), trastornos orgásmicos (entre el 15% y el 32%), disminución del deseo sexual (entre el 28% y el 58%), trastornos de excitación (entre el 30% y el 58%) (17).

La atrofia vulvovaginal es la principal responsable en los signos y síntomas que afectan la función sexual; entre los diferentes cambios genitales se puede observar que la vagina se vuelve menos elástica, rosa pálido y pequeña (18). Los labios menores se adelgazan y parecen desaparecer, el introito pierde la elasticidad y se retrae lo que provoca dispareunia. El meato uretral forma carúnculas lo que ocasiona disuria. Disminuye el colágeno y se hialiniza. El epitelio se ulcera, el clítoris se expone por la involución labial y el descenso de la flora normal y el pH básico ocasionan infecciones vaginales (19). Hay una alteración de las células musculares lisas, disminuyen los vasos sanguíneos y aumenta el tejido conjuntivo. Las mujeres tienen miedo a sufrir pérdidas de orina durante el acto sexual, a desprender mal olor o a que sus parejas sientan húmedos sus genitales (20).

3.2.1. Dispareunia

La dispareunia presenta múltiples etiologías entre ellas el climaterio, los cambios anatómicos propios de la edad y entre ellos, la disminución del colágeno provocando hialinización, niveles bajos de elastina causado adelgazamiento del epitelio vaginal, predisponiéndolo a lesiones y disminución del riego sanguíneo de las fibras

musculares lisas (21). Entre los cambios fisiológicos se observa introito vulvar que pierde elasticidad, actividad disminuida de las glándulas vaginales y grosor del epitelio vaginal, lo que provoca un descenso de la lubricación (Tabla 2), dispareunia y sequedad vaginal. El diagnóstico se realiza gracias a la clínica, interrogatorio y examen físico detallado y directo con la paciente (6).

En mujeres climatéricas entre un 42% y un 88% presenta dispareunia, de las cuales el 53% están entre los 45 y 55 años de edad y un 27% reporta disminución de la libido (22).

La dispareunia superficial y profunda, vaginismo, vulvodinia, vestibulitis son causas de dolor crónico (23).

3.3. Trastorno de la excitación

El 35% de mujeres presenta problemas sexuales de mayor importancia a la falta de deseo o excitación sexual y la falta de orgasmo está presente en el 30% (24). Mientras tanto, el 33% creen poder sentirse satisfechas sin necesidad de recurrir a la penetración, el 28% se masturba y el 50% reporta tener fantasías sexuales (25).

El paso de la etapa perimenopáusica a la postmenopáusica aumenta la ocurrencia de factores involucrados en el trastorno de la excitación y disminuye la frecuencia de relaciones sexuales (11) (Tabla 3).

Entre los diferentes cambios que presenta una mujer adulta debido a la menopausia se encuentra la excitación lenta y escasa lubricación (26). Una mujer joven necesita de 15 a 20 segundos de excitación para alcanzar una lubricación adecuada. Mientras que en una mujer postmenopáusica necesitara alrededor de 5 minutos de excitación y a pesar de ello la lubricación seguirá siendo deficiente e inadecuada (10).

Un estudio con 170 adultos mayores de diferentes localidades, recolectó datos mediante una encuesta donde se obtuvo los resultados que se muestran en la Tabla 4 (17).

FACTORES BIOLÓGICOS	FACTORES PSICOLÓGICOS	FACTORES HORMONALES	
Disminución en la velocidad y el grado de lubricación vagina	Depresión	Descenso de estrógenos	Descenso de andrógenos
Disminución del número de contracciones orgásmicas	Ansiedad	Sequedad vaginal	Sequedad vaginal
	Irritabilidad	Atrofia vaginal	Adelgazamiento de la mucosa vaginal
	Trastornos del sueño	Depresión	Fragilidad vascular
	Autoestima	Ansiedad Disminución de la libido	Disminución de la elasticidad

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 1: Factores que influyen en la disfunción sexual.

IFSF	VARIABLE	DISFUNCIÓN (60.4%)	NORMOFUNCIÓN (39.6%)	TOTAL (100%)
LUBRICACIÓN	LUBRICACIÓN ALTERADA	(51.4%)	(0.8%)	(31.4%)
	LUBRICACIÓN NORMAL	(48.6%)	(99.2%)	(68.6%)

Fuente: Bibliografía PubMed

Tabla 2. Terapia Fotodinámica. Resultados Ensayos clínicos Paladium bacteriumchlorophile. (WST11)

DISFUNCIONES SEXUALES	PERIMENOPAUSIA	POSTMENOPAUSIA
Sequedad Vaginal	12,67%	38,73%
Evitar el sexo	10,56%	33,8%
Disminución del deseo	15,49%	36,61%
Disminución del placer	8,45%	30,28%
Dispareunia	10,55%	26,05%
Complacer a la pareja	9,15%	27,46%

Fuente: Vásquez María

Tabla 3. Dificultades en las relaciones sexuales durante el climaterio

3.4. Aspectos psicosociales

La actitud hacia la menopausia varía entre los grupos étnicos, según los valores culturales de las diferentes sociedades variando con la región geográfica. Las mujeres de países occidentales miran al climaterio con temor a la vejez, pérdida de categoría en la sociedad, merma de la sexualidad y enfermedad (27). En cambio en países orientales y africanos representa un ascenso de categoría, volviéndose estas símbolo de sabiduría y respeto dentro de sus familias y comunidades (28), lo que las convierte en consejeras por lo que se les concede gran libertad cultural en la vida social y religiosa. En general se ha observado que mujeres con una concepción positiva hacia la menopausia experimentarían menor sintomatología (15).

Los síntomas psicoafectivos como depresión y ansiedad están principalmente relacionados con el síndrome climatérico, aunque este dato no ha sido comprobado pudiendo depender más de las características de la mujer que del climaterio (5,6).

Los instrumentos utilizados para la medida de factores psicológicos incluyen entre otros, la Escala de Cervantes sobre la calidad de vida de mujeres postmenopausicas, la Escala de Rosenberg para la medición de autoestima (29), la Menopause Rating Scale (MRS) que evalúa la se-

veridad de los síntomas climatéricos y la Escala de Estrés Percibido (PSS-10). En conjunto estos instrumentos muestran los entes estresantes de la vida cotidiana y conducta personal y se describen a continuación (30,31).

3.4.1. Depresión

Entre el 10% y el 40% de mujeres en periodo climatérico manifiestan un episodio de depresión, durante el cual experimentan cuadros de inestabilidad emocional, desinterés, irritabilidad y nerviosismo (32). Asociados a la depresión se encuentran diferentes factores de riesgo, lo que incluye antecedentes previos de depresión (1 episodio aumenta el 50% de riesgo, 2 episodios el 70% y 3 episodios el 90%), disforia consecuencia del uso de anticonceptivos orales, trastornos disfóricos premenstruales y depresión postparto; síntomas vasomotores severos, calidad del sueño deficiente, prolongación de la perimenopausia (más de 2 años), menopausia quirúrgica (doble ooforectomía), disfunción tiroidea, bajo nivel educacional, y patologías crónicas (33). La depresión es más prevalente en la perimenopausia (incidencia de 9 episodios) y los cambios hormonales en la postmenopausia (26).

PÁRAMETRO	PREVALENCIA	RESULTADOS
Importancia de las relaciones sexuales	Muy importante	66%
Mantiene relaciones sexuales	Sí	63%
Frecuencia de las relaciones sexuales	Más de una vez al mes	79%
Tipo de relaciones sexuales	Con coito	93%
Estimulación sexual	Estimulación por parte de la pareja	94%
Placer sexual	Satisfactorio	83%
Importancia de la presencia del orgasmo en el acto sexual	Muy importante	60%
Estimulación previa por parte de la pareja	Sí	87%

Fuente: Muñoz Lematrie

Tabla 4. Tipo, frecuencia y calidad de las relaciones sexuales en la tercera edad

3.4.2. Irritabilidad

El 70 % de mujeres en su climaterio cursan con irritabilidad; el 23–27,6% están acompañados de síntomas depresivos y manifestados con enojo, comportamiento hostil, tensión, frustración, disforia, intolerancia, sensibilidad, vulnerabilidad, tristeza y un autoestima alterado (27).

3.5. Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño se presentan en cerca del 46% de las pacientes climatéricas, los mismos que se manifiestan por una difícil conciliación del sueño a consecuencia de despertares nocturnos o sueños no reparadores en el último mes; las pacientes postmenopáusicas presentan de 2,6 a 3,5 más alteraciones del sueño que las mujeres premenopáusicas (4).

3.6. Repercusión social

Los factores sociales como la mayor responsabilidad en el cuidado de sus familiares (suegros, padres e hijos), preocupaciones económicas, laborales o psicoconductuales, disfunción familiar y el pobre soporte social pueden potenciar los síntomas psicológicos del periodo climatérico (34).

Las pacientes entre 45 y 50 años, con poca actividad física, con pareja y de estrato socioeconómico bajo presentan mayor deterioro de la calidad de vida; estos resultados coinciden con estudios latinoamericanos que reportan que durante el climaterio la mujer cursa con un severo deterioro en sus conductas sociales y sexuales (14,35).

Los artículos centrados en el síndrome climatérico, lo definen como el conjunto de signos y síntomas presentados antes y después de la menopausia (perimenopausia y postmenopausia), lo que incluye alteraciones psicológicas, biológicas y vasomotoras. En la temática también se analiza la disfunción sexual por ser la problemática principal en la mujer en esta etapa de la vida, de la mano con un sin número de cambios fisiológicos y de impacto social. El climaterio parece afectar de manera particular a mujeres de países occidentales, donde se mira al climaterio como signo de envejecimiento, pérdida de categoría en la sociedad, merma sexual y enfermedad.

El concepto de disfunción sexual se da a las alteraciones que ocurren durante cualquier etapa del coito evitando al individuo o pareja el disfrute de la actividad sexual. La disfunción sexual que se relaciona con el climaterio se presenta cuando inicia la declinación gonadal, hasta terminar en la menopausia. Aunque en esta etapa aún se conservan niveles de estradiol sérico normales, posteriormente se produce un fallo en la producción de progesterona, lo que provoca hiperestrogenismo, el mismo que se acompaña de sequedad vaginal, atrofia vaginal, depresión, ansiedad y disminución de la libido. Asimismo, la alteración de los andrógenos produce sequedad vaginal, adelgazamiento de la mucosa vaginal, fragilidad vascular y disminución de la elasticidad, lo que desencadena disminución del deseo sexual, aversión al sexo, trastornos de dolor como dispareunia, vaginitis atrófica y frigidez.

A nivel de la vagina ocurren diversos cambios como pérdida de la elasticidad, coloración rosa pálido, los labios menores se adelgazan y parecen desaparecer, el introito pierde la elasticidad y se retrae provocando dispareunia, el meato uretral forma carúnculas ocasionando disuria; asimismo, disminuye el colágeno y se hialiniza, el epitelio se ulcera, el clítoris se expone por la involución labial y la bajada de la flora normal y el pH básico ocasionan infecciones vaginales.

Este periodo finaliza con la carencia total de estrógenos cuyo descenso perjudica la función sexual, lo que ocasiona pérdida del soporte pélvico, menor erección de los pezones y clítoris. Las mujeres postmenopáusicas representan una alta frecuencia disfunción sexual debido a problemas en la lubricación vaginal (13 – 51%), trastornos de la excitación (30 – 58%), trastorno orgásmico (15 – 32%) y descenso del deseo sexual (28 – 58%).

Los factores psicosociales juegan un papel importante porque potencian el impacto de la disfunción sexual en la vida de las mujeres dentro de esta etapa. Las cargas emocionales sumadas a los cambios propios de la edad influyen en la estabilidad psicológica de estas pacientes, lo que provoca aislamiento y relaciones sexuales no placenteras.

4. Conclusiones

Las disfunción sexual ocurre tanto en mujeres perimenopausicas como en mujeres postmenopausicas con una frecuencia de 42% y 88%, respectivamente.

Los cambios anatómicos, hormonales, psicológicos, sociales y culturales producen un declive en la sexualidad de la mujer, lo que provoca mayor impacto en las manifestación somáticas del climaterio.

Los principales cambios hormonales propios de este periodo son el declive de estrógenos y andrógenos que contribuye directamente a la disfunción sexual debido principalmente a disminución de la libido y cambios físicos en los órganos sexuales que los predisponen a traumas, infecciones, sangrados. La adaptación a estos cambios varía según el individuo, que en la mayor parte de los casos provoca rechazo al sexo que se vuelve desapacible.

El periodo de inicio del síndrome climatérico y su duración también predisponen a un mayor impacto en el estilo de vida de la mujer. Los aspectos con mayor repercusión constituyen entre otros, los cambios corporales, dificultades de pareja y familiares, exceso de trabajo o no tener una pareja estable.

La sexualidad en este periodo y la vejez es un tema de vital importancia para la salud pública. En este sentido debe considerarse la disfunción sexual un problema de salud pública, que desencadena sentimientos de baja autoestima, desapego y frustración, lo que tiene claras repercusiones sobre su calidad de vida. Por lo tanto no es un tema que se deba tomar a la ligera y más bien se debe estudiar a fondo y con especial detalle.

Agradecimientos

La revisión bibliografía ha sido apoyada por el Dr. Ivan Naranjo y agradezco a la Revista de la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por la oportunidad para la publicación de esta revisión.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés.

Limitación de responsabilidad

Los puntos de vista expresados e información recolectada son de entera responsabilidad del autor de esta revisión y no de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Fuentes de apoyo

La revisión no cuenta con fuentes de financiamiento, posee información obtenida a partir de varios artículos médicos disponibles en revistas científicas recolectando información con fines educativos.

Referencias bibliográficas

1. Belkis T, Páez H, Chang IYMM, Sarduy IM. Factores socioculturales y laborales asociados a la sintomatología del síndrome climatérico. 2017;43(2):1-12.
2. José Escribano JT, Rodea GG, Martín AJ, Cristobal IG, Jesús González PR, Salinas JP, et al. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia mediante láser fraccionado CO₂: una opción terapéutica emergente. Rev Chil Obs Ginecol. 2016;81(2):138-51.
3. Sonia M, Ramírez O. Calidad de vida, autoestima y felicidad en mujeres durante el climaterio, de estrato socio-económico medio-alto y bajo, en la ciudad de Lima. 17(2011):181-93.
4. Peralta-lópez LA. Perturbación del sueño y climaterio. Rev Científica Dominio las Ciencias. 2017;3:662-71.
5. Cecilia NM. Salud intergral en mujeres peri y menopausicas en un estudio multidisciplinar. 2017.
6. Ysabel RTM. Conocimiento sobre climaterio y calidad de vida en la menopausia. El Porvenir - Trujillo, 2013. Vol. 4, Lexus. 2007.
7. Coelho G, Frange C, Siegler M, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Menopause Transition Symptom Clusters: Sleep Disturbances and Sexual Dysfunction. J Women's Heal [Internet]. 2015;24(11):958-9. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2015.5537>

8. Lozano Hernández E, Márquez Hernández V, Moya Diéguez JM, Alarcón Rodríguez R. Cambios en la sexualidad durante la menopausia. *Aten Primaria*. 2013;45(6):329-30.
9. Izquierdo MS, García EH. Climaterio y sexualidad. *Enfermería Glob* [Internet]. 2015;14(4):76. Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/214871>
10. Merchan Cevallos Cristian Heriberto OUBL. Alteraciones de la función sexual en mujeres en la perimenopausia que acuden a la consulta externa de ginecología en el Hospital Enrique Garces. 2015.
11. Vásquez López MJ. Repercusión de la Menopausia en la Sexualidad de la Mujer. 2016.
12. Baffet H, Robin G, Letombe B. Menopausia. *EMC - Ginecol* [Internet]. 2015;51(3):1-18. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1283081X15728328>
13. Wahlin S, Wahlin S, Fuente J. La testosterona en las mujeres [Internet]. 2015. p. 1-13. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=88431>
14. R, Romy Jofré, Katia Sáez C. MC a. Caracterización del deseo sexual en mujeres climatéricas de un centro de salud rural. *Rev Chil Obstet y Ginecol*. 2017;82(5):515-25.
15. José EDLHF. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL EN MUJERES DEL EJE CAFETERO-COLOMBIA. *Rev Ciencias Biomédicas*. 2016;7(1):25-33.
16. Bouchard C, Labrie F, DeRogatis L, Girard G, Ayotte N, Gallagher J, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;25(3):181-90.
17. Del Pilar Muñoz AD, Anthony Camacho PL. Prevalencia y factores de riesgo de la disfunción sexual femenina: revisión sistemática. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2016;81(3):168-80.
18. JANETH PRISCILA PUGO PLAZA RMOB. CONOCIMIENTOS, ACTITUDES Y SINTOMATOLOGÍA SOBRE EL CLIMATERIO EN MUJERES DE 45 A 65 AÑOS QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO (HVCM). CUENCA. 2015. TRABAJO. 2016.
19. Espa S. Menopausia: Vida y Sexo más allá de los 50 [Internet]. 2014. 2-48 p. Disponible en: http://www.seme.org/area_pro/textos_articulo.php?id=13
20. Hoz ED La, Franklin J. Evaluación de la prevalencia de disfunción sexual en mujeres médicos, del Eje Cafetero colombiano, en etapa de climaterio. 2017;
21. Torres E. Sexualidad en la vejez [Internet]. 2016. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/18041/1/TFG-H514.pdf>
22. Britez TL, Miguel C, González R. Prevalencia de disfunción sexual en mujeres climatéricas de un hospital de Paraguay Prevalence of sexual dysfunction in menopausal women in a hospital from Paraguay. 2017;42(138):1-2.
23. Rivera Moya DC, Bayona SY. Climaterio y función sexual: un abordaje integral a la sexualidad femenina. *Rev CES Salud Pública* [Internet]. 2014;5(1):70-6. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4804768&info=resumen&idioma=SPA>
24. Bárbara Yumila Noa Pelier D, Jacqueline del Carmen Martínez Torres D, Ángel García Delgado J. Factores de riesgo y formas clínicas de disfunciones del suelo pélvico en mujeres de edad mediana. *Rev Cuba Med Física y Rehabil* [Internet]. 2016;88:13-2413. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/revrehabilitacion/>
25. Díaz-vélez C, Samalvides-cuba F. Factores asociados a disfunción sexual en mujeres atendidas en un hospital nivel III-Chiclayo-Perú. 2017;82(4):386-95.

26. Tobergte DR, Curtis S. Menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689-99.
27. Rosa A, Valle C. Factores psicológicos y socioculturales en la vida sexual de los adultos mayores Self-care psychological and socio-cultural factors in the sexual life of the elderly. *Rev Iberoam las Ciencias la Salud*. 2015;4(8):1-16.
28. Soler IS. Variables psicosociales que afectan en el deseo sexual de la mujer dentro de la adultez media. 2016.
29. Dayana Couto Núñez DNM. *Medisan* 2014;18(10): 1409. *MEDISAN*. 2014;18(10): 1409-18.
30. Ángeles Alonso García JMS. La sexualidad en la menopausia. 2015.
31. Irene Ballesteros Quinto, María Dolores Jimenez Moreno, Laura Borrego Cabezas, Bibiana Povea López, Juana Gavilán Triviño FLL. Menopausia, andropausia, cuestión de género. *Mujeres e ivstigación Aportaciones Interdiscip VI Congr Univ Int Investig y Género*. 2016;44-7.
32. Blümel JE, Arteaga E. Los riesgos de no usar terapia hormonal de la menopausia: deterioro de la calidad de vida. *Rev Med Chil [Internet]*. 2017;145(6):760-4. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000600760&lng=en&nrm=iso&tln g=en
33. Vargas-Fandiño ÁJ, Leal-Vargas EH, Castillo-Zamora MF, Restrepo-Castro OI, Zambrano-Vera ME, Plazas-Vargas M. Percepción de la menopausia y la sexualidad en mujeres adultas mayores en dos hospitales universitarios de Bogotá, Colombia, 2015. *Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]*. 2016;67(3):197. Disponible en: <http://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/767>
34. Jacqueline del Carmen Martinez Torres, José Ángel García Delgado EMRA. Rehabilitación de las funciones del suelo pélvico: 10 años de experiencia. *Investig Med Quir*. 2017;2017(2):230-45.
35. Luis A. Jimbo Yopez, Marcelino R. Carrasco Guaman JCJM. Manifestaciones clínicas, psicológicas y de la sexualidad en un grupo de mujeres en el climaterio y menopausia. 2017;2(1):162-75.