



REVISTA URUGUAYA DE

# Medicina Interna

Órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

**ARTICULO ORIGINAL:** Impacto socioeconómico de pacientes asistidos en la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur en 2018 **ARTICULO ORIGINAL:** Factores de riesgo litogénicos en obesos mórbidos en el preoperatorio de cirugía bariátrica. **ARTICULO ORIGINAL:** Implementación de una estrategia de revinculación a la atención en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Uruguay. Resultados preliminares. **CASO CLÍNICO:** Hipopotasemia asociado al consumo de bebidas cola **CASO CLÍNICO:** Neutropenia febril inducida por metimazol

número

1

febrero

2022

SciELO



**REVISTA URUGUAYA DE MEDICINA INTERNA****Equipo Editor****Director****Dra. Mabel Goñi**

Profesor Director Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR.  
mabelgon1@gmail.com

**Secretaría Científica****Dra. Mercedes Perendones**

Profesor Agregado Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR.  
draperendones@vera.com.uy

**Equipo de Trabajo****Bibliotecóloga****Lic. María Noel Fontes****Diseñador gráfico****Sr. Diego López****Comité Ejecutivo****Co-secretaría Científica****Dr. Alvaro Danza**

Profesor Agregado Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR  
alvarodanza@gmail.com

**Dr. Marcelo Valverde**

Profesor Adjunto Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR  
dr.marcelovalverde@gmail.com

**Dra. Verónica Torres**

Profesor Agregado Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR  
torres.esteche@gmail.com

**Dra. Paola Spósito**

Profesor Adjunto Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR  
spositopaola@gmail.com

**Dr. Fernando Martínez**

Profesor Agregado Neurocirugía  
Facultad de Medicina. UdelaR  
fermartneuro@gmail.com

**SOCIEDAD MEDICINA INTERNA DEL URUGUAY****Comisión Directiva (2021 – 2023)****Presidente****Dr. Gustavo Bruno****Past-presidente****Dra. Andrea Vaucher****Vice presidente****Dra. Rosanna Robaina****Secretaría General****Dr. Diego Graña****Tesorero****Dr. Martín Yandián****Equipo Trabajo****Secretaría****Sra. Mariza Martínez****Web page:**

<http://www.medicinainterna.org.uy>

**Responsable: Sr. Martín Soto****Información Revista Uruguaya de Medicina Interna**

Revista Uruguaya de Medicina Interna está inscrita en el Ministerio de Educación y Cultura en tomo XVI fojas 173 (Art 4to Ley 16.099) y tiene el ISSN: 2393-6797.

**Contacto:** [revistauruguayamedicinainterna@gmail.com](mailto:revistauruguayamedicinainterna@gmail.com)

Revista Uruguaya de Medicina Interna es producida por la Sociedad Uruguaya de Medicina Interna. Dirección: Yaguarón 1407 apto 619, Montevideo-Uruguay. Teléfono: (005982)29002640. Correo electrónico: [smiuruguay@gmail.com](mailto:smiuruguay@gmail.com)

Revista Uruguaya de Medicina Interna (<https://revistamedicinainterna.uy>) es el órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, se trata de una publicación científica independiente, creada con el propósito de difundir la producción científica y conocimiento de calidad. Va dirigida al cuerpo médico nacional e internacional. La revista aparece tres veces al año (marzo, julio, noviembre) y cuenta con número variable de suplementos.

Revista Uruguaya de Medicina Interna es miembro de la Asociación Uruguaya de Revistas Académicas (AURA), por intermedio de la misma obtiene el Servicio Crossref (gestión DOI y antiplagio Similary Check), sin costo para los autores. Se encuentra indexada por SciELO e incluida en el directorio DOAJ.

La Revista Uruguaya de Medicina Interna es una revista de acceso abierto y adopta, la licencia Atribución de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>), también conocida por cc-by. Esta licencia permite al usuario acceder, distribuir y crear obras derivadas, siempre que dé el crédito al autor.

Revista Uruguaya de Medicina Interna no cobra a los autores por el envío, procesamiento y/o publicación de los artículos referidos. Asimismo, el autor no recibirá regalías económicas, ni de ningún otro tipo de compensación por la publicación.

Revista Uruguaya de Medicina Interna suscribe al servicio SHERPA/RoMEO que muestra los derechos de autor y las políticas de autoarchivo de acceso abierto de las revistas científicas. También se adhiere al Comité Ético para Publicaciones (COPE).

Los autores del trabajo deben indicar su filiación académica e identificar ORCID (<https://orcid.org/register>). Deben haber contribuido directamente con el contenido del manuscrito, tanto en la génesis como en el análisis de sus datos. Por esto estarán en condiciones de hacerse responsables del trabajo, deben aceptar que su nombre figure en la lista de autores.

El proceso de revisión es doble ciego. Los árbitros son pares con especialización en la temática del artículo a arbitrar. El Director responsable, secretarios científicos y comité de arbitraje actúan como colaboradores honorarios.

La Revista subirá al portal SciELO el artículo ya pronto, siguiendo las normativas del mismo.

La Sociedad de Medicina Interna del Uruguay y la Revista Uruguaya de Medicina Interna pueden divulgar los artículos por cualquier medio impreso o electrónico, incluido internet.

El contenido de todos los artículos, opiniones o declaraciones expresadas en la Revista Uruguaya de Medicina Interna reflejan los puntos de vista de los autores, son de responsabilidad exclusiva de los mismos, y no representan la opinión oficial del Comité Editorial ni de la Directiva de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, a menos que se lo señale expresamente.



## SUMARIO

### ARTICULO ORIGINAL

Impacto socioeconómico de pacientes asistidos en la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur en 2018 ..... 4

Sofía de Betolaza / Cecilia Spiess / Maximiliano Amaro / Analet Revello / Pablo Rodríguez / Giuliana Sierra / Alejandra Tasende / Daniel Verde / Selene Correa

### ARTICULO ORIGINAL

Factores de riesgo litogénicos en obesos mórbidos en el preoperatorio de cirugía bariátrica. .... 17

Sofía San Román / Gustavo Bruno / Gabriela Ottati / Deborah Luna / Estela Bidegain / Andrea Vaucher / Pilar Garino / Pilar Portas / Maria Jose Lorenzo / Eugenia Thomas / Giuliana Rath / Natasha Smiliansky / Mariela Garau / Pablo Valsangiacomo / Gustavo Rodríguez / Álvaro Huarte / Oscar Noboa

### ARTICULO ORIGINAL

Implementación de una estrategia de revinculación a la atención en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Uruguay. Resultados preliminares..... 27

Juan Otegui / Daniela Olivari / Victoria Mainardi / Solange Gerona

### CASO CLÍNICO

Hipopotasemia asociado al consumo de bebidas cola ..... 36

Sofía Rostán / Daiana García / Gustavo Bruno

### CASO CLÍNICO

Neutropenia febril inducida por metimazol ..... 41

Augusto Baccelli / Valentina Sugo / Mercedes Perendones

Fe de Erratas ..... 49

Normas Publicación 2022 ..... 53

DOI: 10.26445/07.01.1

ARTICULO ORIGINAL

# Impacto socioeconómico de pacientes asistidos en la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur en 2018

**Sofía de Betolaza**

ORCID: 0000-0001-6843-2633  
 Internista. Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. Udelar.

**Cecilia Spiess**

ORCID: 0000-0002-0175-2760  
 Postgrado Medicina Interna. Ex Residente Medicina Interna. Facultad de Medicina. Udelar.

**Maximiliano Amaro**

ORCID: 0000-0003-1270-5676  
 Bachiller de Medicina. Facultad de Medicina. Udelar.

**Analet Revello**

ORCID: 0000-0002-6845-3239  
 Bachiller de Medicina. Facultad de Medicina. Udelar.

**Pablo Rodríguez**

ORCID: 0000-0001-6123-4941  
 Bachiller de Medicina. Facultad de Medicina. Udelar.

**Giuliana Sierra**

ORCID: 0000-0003-3449-1656  
 Bachiller de Medicina. Facultad de Medicina. Udelar.

**Alejandra Tasende**

ORCID: 0000-0003-4641-827X  
 Bachiller de Medicina. Facultad de Medicina. Udelar.

**Daniel Verde**

ORCID: 0000-0002-7130-9756  
 Bachiller de Medicina. Facultad de Medicina. Udelar.

**Selene Correa**

ORCID: 0000-0002-2388-9063  
 Internista. Nefróloga. Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. Udelar.

Socioeconomic impact of patients served at the COPD polyclinic of Hospital Pasteur in 2018

Impacto socio-econômico dos pacientes atendidos na polínica de DPOC do Hospital Pasteur em 2018

**Resumen:** Introducción. La EPOC es una enfermedad respiratoria prevalente con un importante impacto socioeconómico a nivel mundial. Existe escasa bibliografía que cuantifique la repercusión económica de la EPOC en países latinoamericanos. Objetivos. Estimar el impacto socioeconómico de pacientes con diagnóstico espirométrico de EPOC asistidos en la Policlínica de EPOC del Hospital Pasteur de Montevideo entre el 1° de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018, determinando los costos directos de su atención. Metodología. Estudio observacional, descriptivo y transversal. Se obtuvieron datos de características demográficas, severidad y costos directos derivados de la atención sanitaria revisando historias clínicas. Resultados. De los 84 pacientes vistos en 2018, 57 tuvieron confirmación espirométrica. Predominó el sexo masculino (64.9%). La edad promedio fue  $67.3 \pm 11.09$  años. 78.8% tenía primaria completa como nivel educativo más avanzado. El tabaquismo estuvo presente en 98.2%. La comorbilidad más prevalente fue el alcoholismo (36.8%), seguido por la hipertensión arterial (35.1%) 45.6% se encontraba en la categoría GOLD B de severidad, seguida por GOLD D 43,8%. Se analizaron costos directos derivados de la atención sanitaria en 49 pacientes. El total fue USD 190.552,46, correspondiendo 15% a medicamentos (55% oxígeno terapia domiciliaria), 76% exacerbaciones (98% internaciones), 2% estudios paraclínicos y 7% salario médico. Se observó un incremento de costos a medida que aumentaba la categoría de severidad no estadísticamente significativa, probablemente debido al n pequeño. Conclusiones. La EPOC tiene una importante repercusión socioeconómica, principalmente determinada por los costos de las exacerbaciones.

**Palabras Claves:** EPOC, severidad, costos directos.

**Abstract:** Introduction. COPD is a prevalent respiratory disease with an important socioeconomic impact worldwide. There is scarce bibliography regarding COPD's economic impact in Latin American countries. Objectives. To estimate the socioeconomic impact of patients with a COPD spirometric diagnosis assisted at Hospital Pasteur's COPD clinic in Montevideo between January 1st 2018 and December 31st 2018, determining the direct costs related to their attention. Methodology. Observational, descriptive and transversal study. Data concerning demographic characteristics, severity and direct costs derived from health care was obtained revising clinical records. Results. 57 out of the 84 patients seen in 2018 had spirometric confirmation. Male sex prevailed (64.9%). The average age was  $67.3 \pm 11.09$  years. In 78.8% of most advanced education level achieved was primary school. Smoking was present in 98.2%. The most prevalent comorbidity was alcohol abuse (36.8%), followed by arterial hypertension (35.1%). 45.6% belonged to the severity category GOLD B, followed by GOLD D (43.8%). Direct costs were analyzed in 49 patients. The total cost was USD 190.552,46; 15% corresponded to medication (55% home oxygen therapy), 76% exacerbations (98% hospital admissions), 2% diagnostic and follow up studies and 7% doctors' salary. We observed a tendency to an increase in costs when increasing the severity category which was not statistically significant, probably due to the low

n. Conclusions. COPD has an important socioeconomic impact, determined mostly by the cost of exacerbations.

---

**Key words:** COPD, severity, direct costs.

**Resumo:** Introdução. A DPOC é uma doença respiratória prevalente com significativo impacto socioeconômico em todo o mundo. Há pouca literatura que quantifique o impacto econômico da DPOC em países da América Latina. Metas. Estimar o impacto socioeconômico de pacientes com diagnóstico espirométrico de DPOC atendidos na Policlínica de DPOC do Hospital Pasteur em Montevideu entre 1º de janeiro de 2018 e 31 de dezembro de 2018, determinando os custos diretos de seus cuidados. Metodologia. Estudo observacional, extenso e transversal. Dados sobre características demográficas, gravidade e custos diretos decorrentes da assistência à saúde foram obtidos por meio de revisão de prontuários. Resultados. Dos 84 pacientes atendidos em 2018, 57 tiveram confirmação espirométrica. O sexo masculino predominou (64,9%). A média de idade foi de  $67,3 \pm 11,09$  anos. 78,8% tinham o ensino fundamental completo como nível educacional mais avançado. O tabagismo esteve presente em 98,2%. A comorbidade mais prevalente foi o alcoolismo (36,8%), seguido de hipertensão arterial (35,1%) 45,6% estava na categoria GOLD B de gravidade, seguida de GOLD D 43,8%. Custos diretos derivados de cuidados de saúde em 49 pacientes foram analisados. O total foi de US\$ 190.552,46, 15% correspondendo a medicamentos (55% oxigenoterapia domiciliar), 76% exacerbações (98% internações), 2% estudos paraclínicos e 7% salário médico. Observou-se aumento nos custos à medida que a categoria de gravidade aumentou, não estatisticamente significativo, provavelmente devido ao pequeno n. Conclusões. A DPOC tem um impacto socioeconômico significativo, determinado principalmente pelos custos das exacerbações.

**Palavras-chave:** DPOC, gravidade, custos diretos.

**Recibido:** 15/12/2020 - **Aceptado:** 14/08/2021

Clínica Médica 2. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Hospital Pasteur. Administración Servicios Salud del Estado (ASSE). Montevideo, Uruguay.

Correspondencia. E-mail: [sofiadebetolaza@gmail.com](mailto:sofiadebetolaza@gmail.com)

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable, que se caracteriza por la presencia persistente de síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo debido a anomalías alveolares o de la vía aérea, causadas por la exposición significativa a gases y/o partículas nocivos.<sup>(1)</sup>

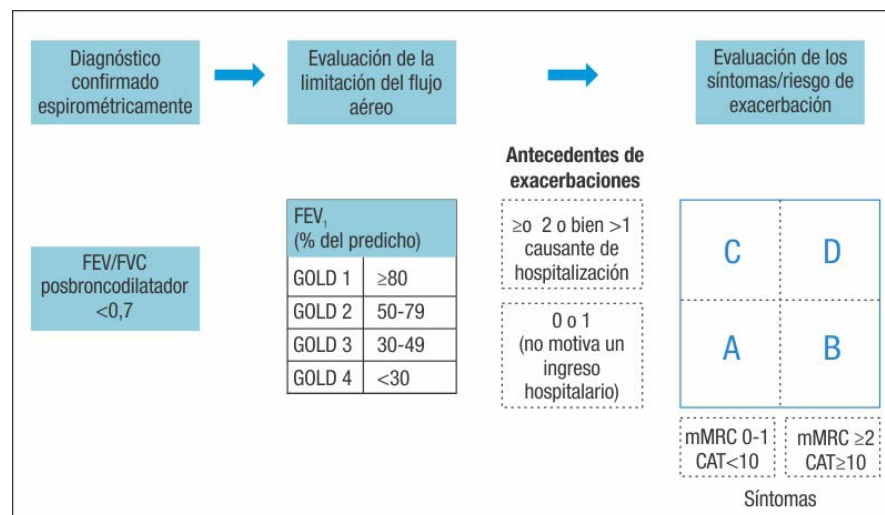
Presenta una alta prevalencia a nivel mundial que se encuentra en ascenso, proyectándose que será la tercera causa de muerte en el año 2030.<sup>(1)</sup> De esto se desprende el gran impacto socioeconómico que tiene la enfermedad, obligando a que se le destine una proporción significativa de los recursos en salud. En Latinoamérica, la prevalencia de la EPOC fue estimada a través del Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), el que menciona que la prevalencia de EPOC en Montevideo durante el año 2005 es del 19.7%, siendo la más alta de América Latina.<sup>(2)</sup>

Se considera a la EPOC como una enfermedad sistémica de base inflamatoria, con componentes tanto pulmonares como extrapulmonares. A su vez, esta patología se asocia con múltiples comorbilidades, destacándose las cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca), sin olvidar otras como osteoporosis, depresión y cáncer broncopulmonar (CBP). Estas influyen sobre la EPOC, contribuyendo a la sintomatología y/o condicionando el tratamiento, al mismo tiempo que la EPOC interfiere con ellas.<sup>(2)</sup>

La prevalencia de la EPOC está directamente relacionada con la exposición al humo de tabaco, siendo este el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.<sup>(1)</sup> La exposición al humo de tabaco se puede cuantificar y estandarizar mediante el cálculo del Índice Paquete - Año (IPA), sabiendo que si es mayor a 40 existe un aumento del riesgo de enfermedades tabaco-dependientes, entre las que se destaca la EPOC. Se considera ex tabaquista a aquel que ha permanecido seis meses sin fumar, sin presentar recaídas.<sup>(1)</sup> Sin embargo, hay un porcentaje de pacientes con EPOC sin historia de tabaquismo que pueden presentar otros factores de riesgo para su desarrollo como la contaminación ambiental, exposiciones laborales (incluidos los polvos orgánicos e inorgánicos, los productos químicos y los humos) y contaminación de espacios interiores (como consecuencia de la combustión de biomasa).<sup>(1,3)</sup>

El diagnóstico de EPOC es clínico - radiológico con confirmación espirométrica, al tener una relación de los parámetros volumen espirado en primer segundo / capacidad vital forzada (VEF1/CVF) post broncodilatador menor a 0.70, lo que marca la limitación irreversible del flujo de aire que define la EPOC. Según las Guías GOLD 2019 (Global Initiative for Obstructive Lung Disease), la severidad de la limitación al flujo de aire se determina por el valor del VEF1 dividiendo a los pacientes con EPOC en cuatro categorías: GOLD 1 (VEF1  $\geq$  80%), GOLD 2 (50% < VEF1 < 79%), GOLD 3 (30% < VEF1 < 49%) y GOLD 4 (VEF1 < 30%). En los últimos años se ha visto que la severidad de la limitación al flujo de aire puede no estar acorde a la situación clínica del paciente, encontrando pacientes muy sintomáticos con descensos leves a moderados del VEF1.

De esta observación surge una nueva clasificación que, para el año 2019, ya tiene en cuenta el grado de disnea del paciente según la escala del Medical Research Council modificado (mMRC), el valor obtenido en el cuestionario CAT (COPD Assessment Test) de calidad de vida y el número y severidad de exacerbaciones anuales, clasificando a los pacientes EPOC en cuatro grupos: GOLD A, GOLD B, GOLD C y GOLD D.<sup>(1)</sup> Figura 1.



**Figura 1:** "El instrumento de evaluación ABCD perfeccionado". Extraído de Guía de diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Figura 2.4; p.10. Esquema gráfico del algoritmo a seguir para la correcta clasificación del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>1</sup>.



La agudización o exacerbación se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por una agravación mantenida de los síntomas respiratorios. Desde el punto de vista fisiopatológico, las agudizaciones son eventos complejos habitualmente relacionados con un incremento de la inflamación local y sistémica, aumento de la producción de moco y un marcado atrapamiento aéreo. Estos cambios contribuyen a la aparición de síntomas, como el empeoramiento de la disnea, la tos, el incremento del volumen y/o los cambios en el color del esputo.<sup>(4)</sup>

La principal causa de exacerbación es la infección respiratoria (tanto exacerbación de bronquitis crónica como neumonía aguda comunitaria), seguida de otras como el abandono del tratamiento, mantenimiento del hábito tabáquico, complicaciones mecánicas (neumotórax, bulla hiperinsuflada), introducción de fármacos depresores del centro respiratorio como las benzodiacepinas o el uso intempestivo de oxígeno en pacientes retencionistas. Se consideran frecuentes dos o más exacerbaciones al año o una que requiera ingreso hospitalario. El principal factor de riesgo para las mismas es el antecedente de haber presentado una exacerbación previa.<sup>(5)</sup> La hospitalización por una exacerbación es de mal pronóstico, aumentando el riesgo de progresión de la enfermedad<sup>(6,7)</sup> y muerte.<sup>(8)</sup>

En cuanto al tratamiento crónico de estos pacientes, el abandono del hábito tabáquico y la oxigenoterapia domiciliaria (en aquellos pacientes que tienen indicación para la misma) son las únicas medidas que han demostrado influir en la evolución natural de la EPOC. Si se dedican recursos eficaces y tiempo puede conseguirse un abandono del hábito tabáquico en el 25% de los casos.<sup>(2,9)</sup> Los tratamientos farmacológicos, principalmente los broncodilatadores de acción larga (B2 agonistas de acción larga, antimuscarínicos de acción larga y corticoides inhalados) pueden reducir los síntomas y el riesgo y la gravedad de las exacerbaciones, así como mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio.<sup>(1)</sup>

La repercusión socioeconómica de los pacientes EPOC ha sido motivo de numerosos estudios en países europeos y asiáticos, existiendo escasa bibliografía que abarque dichos aspectos en países latinoamericanos. Esta repercusión puede ser analizada desde varias perspectivas. En el presente estudio, interesa la perspectiva del financiador y el costeo contable como método de gestión de costos, que incluye la determinación de costos directos e indirectos.

Se define a los costos directos como aquellos que guardan una relación estrecha con el producto o servicio, mientras que los costos indirectos son los que se relacionan de manera tangencial, o "indirecta" con los proyectos o tareas previstas.<sup>(10)</sup> Estos conceptos son extrapolables a la Medicina, donde los costos directos son aquellos estrechamente vinculados a la atención de un paciente (fármacos, estudios paraclínicos, internaciones).

De la bibliografía analizada se desprende que, independientemente de la región, la atención integral de los pacientes EPOC, tiene un costo aproximado de USD 6000 por año por paciente. La mayor proporción corresponde a los costos directos derivados de las exacerbaciones de la enfermedad (particularmente ingresos hospitalarios) y a los costos indirectos vinculados a la discapacidad de los pacientes propia de los estadios más avanzados de la misma.<sup>(11)</sup>

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas en México, se llevó a cabo un estudio prospectivo entre el 1° de agosto de 2013 y el 31 de julio de 2014, en el que se incluyeron hombres y mujeres de más de 40 años con diagnóstico espirométrico de EPOC. Este es el único estudio latinoamericano en la literatura destinado al análisis de las repercusiones socioeconómicas de pacientes EPOC. Se aplicó un cuestionario del cual se obtuvieron datos sobre características sociodemográficas, costos de la atención en salud previos al diagnóstico de EPOC, costos directos, costos indirectos, exacerbaciones, calidad de vida, comorbilidades y gasto familiar en el hogar. Se concluyó que el total de los costos directos se relacionó directamente con la severidad de la EPOC definida según la clasificación GOLD con significancia estadística. En el caso de los costos indirectos del paciente y sus familiares, así como en la suma de ambos, se constató la existencia de una relación directa con la gravedad de la EPOC, pero sin obtener resultados estadísticamente significativos. Los costos totales (definidos como la suma de los costos directos e indirectos), fluctuaron entre USD 1169 para EPOC leve, y USD 2306 en EPOC grave, representando el costo directo entre el 95,5% y 97,4% del costo total.<sup>(12)</sup>

En un estudio realizado al norte de India en el cual se analizaron los costos directos e indirectos de la hospitalización por causa de exacerbación aguda de EPOC, se obtuvo como resultado que los costos más altos correspondieron a los de la hospitalización (71%), seguidos de otros como los costos de las medicinas (14%), los gastos de transporte (2%) y los costos de estudios paraclínicos incluyendo los de laboratorio y de imagen (3%). Los costos indirectos calculados como pérdidas financieras debido a días perdidos de trabajo de los cuidadores representaron el 4% de los costos totales.<sup>(13)</sup>

Las comorbilidades tienen un importante impacto económico en los pacientes que padecen EPOC. Un estudio realizado en Turquía sobre los costos de la EPOC y su vínculo con las comorbilidades dio como resultado que el costo por cada exacerbación fue USD 1014.9 en pacientes con al menos una comorbilidad, mientras que el mismo fue USD 233.6 en pacientes sin comorbilidades ( $p < 0.001$ ). La edad mayor de 65 años, sexo femenino, hospitalización en unidad de cuidados intensivos, respiración mecánica invasiva o no invasiva, y una hospitalización prolongada fueron todas las variables que se asociaron con un incremento de los costos totales durante las exacerbaciones requiriendo hospitalización ( $p < 0.05$ ).<sup>(14)</sup>

En Uruguay no existen hasta el momento estudios publicados referidos a este tema. Partiendo de estos hechos es que surge el interrogante de qué impacto socioeconómico tiene la EPOC en Uruguay, y a qué están destinados la mayor parte de los recursos invertidos en esta enfermedad, con el fin de crear políticas sanitarias más sustentables y eficientes.

La exacerbación de la EPOC es uno de los motivos de ingreso hospitalario más frecuentes, así como uno de los principales motivos de consulta en el servicio de emergencia. En setiembre de 2015 comenzó a funcionar la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur como parte del servicio de Medicina Interna del Hospital, a cargo de Residentes de Medicina Interna, una Asistente y una Profesora Adjunta de la Clínica Médica de dicho Hospital, pretendiendo optimizar la atención de estos pacientes e incorporar aspectos académicos a la misma.

El objetivo general de este estudio es conocer el impacto socioeconómico de los pacientes con EPOC que se asistieron en la policlínica de referencia del Hospital Pasteur entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2018. Como objetivos específicos se planteó conocer sus características demográficas, la severidad de su EPOC, describir sus comorbilidades y estimar los costos directos de su atención para la institución médica.

## Metodología

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal de una cohorte de pacientes con EPOC que concurrieron a la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2018.

Los criterios de inclusión de pacientes en la policlínica son: ambos sexos, mayores de 40 años, con clínica compatible y/o factores de riesgo para la enfermedad tales como antecedentes de tabaquismo (activo/pasivo/ex tabaquistas), exposición a biomasa, gases y polvos orgánicos e inorgánicos, así como pacientes con diagnóstico espirométrico previo de EPOC. Todos los pacientes derivados a la policlínica tienen que haber tenido al menos una internación en el servicio de Medicina Interna o Cirugía del Hospital Pasteur.

Los criterios de exclusión de pacientes de la policlínica son: deterioro cognitivo moderado-severo, pacientes postrados en cama, embarazadas, tuberculosis pulmonar activa, enfermedades neuromusculares, así como pacientes derivados del servicio de emergencia o de otros centros sin haber tenido un ingreso hospitalario en el Hospital Pasteur. Se consideran a su vez criterios de exclusión la imposibilidad de acceder a la policlínica y el hecho de contar con Neumólogo tratante al momento de la derivación.<sup>(15)</sup>

De los 84 pacientes que concurrieron a la policlínica de EPOC en el año 2018, se seleccionó una muestra incluyendo solamente para este trabajo aquellos pacientes con EPOC confirmada mediante espirometría tomando como criterio una relación VEF1/CVF menor a 0.70.

En primer lugar, se realizó una descripción demográfica de la muestra, tomando en cuenta las siguientes variables: sexo, edad, ocupación: activo o inactivo (desempleado, jubilado, pensionista) y nivel de instrucción (primaria completa/primaria incompleta, secundaria incompleta/secundaria completa, nivel terciario).

En segundo lugar, se analizaron los factores de riesgo para la enfermedad a través de las variables: historia de tabaquismo (tanto activo como pasivo, así como ex tabaquistas), IPA, exposición a biomasa y polvos inorgánicos.

Se estudiaron las comorbilidades considerando: antecedente de tuberculosis, asma, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad (definida como índice de masa corporal mayor de 30), dislipemia, alcoholismo (definido como el consumo mantenido de alcohol durante más de 10 años en cantidades mayores a 40 gramos por día en hombres y 20 gramos por día en mujeres), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, neoplasias (confirmadas con anatomía patológica), enfermedad renal crónica (definida como filtrado glomerular menor de 60 ml/minuto) y patología psiquiátrica (diagnosticada por Psiquiatra).



Se analizó la severidad de la enfermedad aplicando las clasificaciones de la guía GOLD 2019 tomando en cuenta el valor del VEF1, el grado de disnea según la clasificación del mMRC, cuestionario CAT y el número de exacerbaciones y si estas requirieron ingreso hospitalario.

Para la estimación del impacto socioeconómico se calcularon los costos directos para el financiador, que se generan por la atención médica de estos pacientes. El financiador en este caso es el Hospital Pasteur. No se analizaron los costos indirectos.

Las variables consideradas como costos directos fueron:

- Costo del tratamiento: Se determinó el uso de broncodilatadores (Salbutamol, Bromuro de Ipratropio, Tiotropio y Fluticasona + Salmeterol), oxigenoterapia domiciliaria, antibióticos y Prednisona (recibidos en forma ambulatoria), determinando la dosis mensual y el costo individual, para luego calcular el costo anual del tratamiento en el año 2018.
- Costo de las exacerbaciones: De los pacientes que tuvieron exacerbaciones en 2018 se determinó si requirieron consulta a Unidad de Emergencia Móvil, consulta en la emergencia del hospital o internación (en sala de Medicina o CTI). En cada caso se obtuvo el costo promedio de la atención que incluye todo lo requerido para la misma (medicación, equipamiento, hotelería, etc). Para las internaciones se tuvo en cuenta el número de días para calcular el costo total.
- Costo de los estudios paraclínicos: Tomografía Computada (TC) de tórax, Ecocardiograma transtorácico, gasometría arterial y funcional respiratorio. Se contabilizó el número de estudios realizados en 2018 y se multiplicó por el costo unitario, para obtener el costo anual.
- Recursos humanos: se consideró como costo directo el Salario de los médicos: teniendo en cuenta el monto nominal de la factura mensual del año 2018 correspondiente a UDAs Facultad de Medicina de la Asistente y Profesora Adjunta de la policlínica y se multiplicó por 12 para obtener el valor anual de los costos por asistencia médica en la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur.

Para recabar los datos correspondientes a las características demográficas, factores de riesgo, severidad de la enfermedad y aquellos necesarios para el cálculo de costos directos se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes. Para cuantificar dichos costos se solicitó información a Dirección del Hospital Pasteur.

Las variables cuantitativas utilizadas para la descripción de las características demográficas, factores de riesgo, comorbilidades y severidad fueron expresadas mediante la media y desvío estándar, así como cálculo de percentiles. Para las variables vinculadas al estudio de costos se expresaron los resultados como valores absolutos o medidas de tendencia central (media, mediana). Para convertir los costos de pesos uruguayos a dólares se utilizó el tipo de cambio dólar interbancario de 2018. Se calculó tomando los valores diarios del tipo de cambio cable entre el 31/12/17 y el 31/12/18 obtenidos de la página web del Banco Central del Uruguay ([www.bcu.gub.uy](http://www.bcu.gub.uy)). Las variables cualitativas fueron expresadas mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas porcentuales.

El procesamiento de los datos se realizó en el programa EPI-DATA versión 3.1 y PSPP.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado diseñado específicamente para este trabajo.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Pasteur.

## Resultados

### a) Determinación del n

En el año 2018 fueron vistos en la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur un total de 84 pacientes. De estos, 9 se hicieron espirometría y resultaron no tener EPOC, 5 no se hicieron espirometría y en 13 casos no se logró obtener la historia clínica. Los 57 pacientes restantes fueron incluidos en el presente estudio, describiéndose sus características demográficas, factores de riesgo, comorbilidades y severidad. Para el cálculo de costos directos faltaron datos de 8 pacientes, por lo que el n es de 49.

## b) Características demográficas

La edad media fue  $67.3 \pm 11.09$  años. Predominó el sexo masculino (37 hombres, 64.9%). En cuanto al nivel educativo, hubo un franco predominio de pacientes con bajo nivel de instrucción, el 78.8% tenía primaria completa como nivel más avanzado alcanzado. No se obtuvo el dato del nivel de instrucción en un 42.1%. Tabla 1.

Característica		n / Valor	%	DE
Sexo	Femenino	37	64	n/c
	Masculino	24	35	n/c
Edad media		67,3		11,09
Factor Riesgo	TBQ	56	98,2	
	Biomasa	18	31,6	
	Polvo Inorgánico	10	17,5	
Asociación F.Riesgo	1 Factor Riesgo	32	56,1	
	2 Factores Riesgo	16	28,3	
	3 Factores Riesgo	6	11,3	
Grado de Disnea	mMRC 1	6	10,5	
	mMRC 2	21	36,8	
	mMRC 3	27	47,4	
	mMRC 4	3	5,3	
Limitación del flujo aéreo (VEF1)	Gold 1	5	8,3	
	Gold 2	21	37,5	
	Gold 3	23	39,6	
	Gold 4	8	14,6	
Clasificación GOLD	Gold A	3	5,3	
	Gold B	26	45,6	
	Gold C	3	5,3	
	Gold D	25	43,8	
Exacerbaciones	No	21	36,9	
	Si	36	63,1	
	Sin internación	11	30,6	
	con internación	25	69,4	

**Tabla 1:** Características de la población. n = 57

## c) Factores de riesgo

El tabaquismo estuvo presente en 56 pacientes, correspondiendo a un 98.2% del total. 25% eran tabaquistas activos y 75% eran ex tabaquistas. El IPA promedio fue de  $79.80 \pm 47.6$ . No tuvimos ningún tabaquista pasivo en nuestro grupo. Solo un paciente (1.8%) no presentó este factor de riesgo.

La exposición a polvos inorgánicos le sigue al tabaquismo en frecuencia, presente en 31.6%, mientras que la exposición a biomasa se encontró en 17.5% de los pacientes.

Se destaca la asociación de factores de riesgo; 56.1% presentó un solo factor de riesgo, mientras que 28.3% presentó 2 factores de riesgo y 11.3% presentó 3 factores de riesgo. Tabla 1.

## d) Comorbilidades

De las comorbilidades indagadas, la más prevalente en nuestra población fue el alcoholismo (36.8%), seguido por hipertensión arterial (35.1%), obesidad (21%), insuficiencia cardíaca (19.3%), diabetes mellitus (12.3%), asma (10.5%), enfermedad renal crónica (10.5%), cardiopatía isquémica (8.8%), tuberculosis (7%), neoplasia (7%), accidente cerebrovascular (3.5%) y dislipemia (1.8%).

## e) Características clínicas

Todos los pacientes refirieron disnea. La mayoría se clasificó como Grado 3 del mMRC (47.4%), seguida de Grado 2 (36.8%), Grado 1 (10.5%) y Grado 4 (5.3%).

El cuestionario CAT fue aplicado a 22 de los 57 pacientes. El 50% (p50) tuvo un puntaje mayor a 21, mientras que el 75% (p25) tuvo un puntaje mayor a 16.

En el año 2018 36 pacientes (63.1%) presentaron exacerbaciones. De esos, la mayoría (38.6%) tuvo una sola exacerbación, siendo 5 el mayor número de exacerbaciones que presentó un paciente en el año. 25 pacientes (69,4%) requirieron internación por exacerbaciones. Tabla 1.

#### f) Severidad de la limitación al flujo de aire

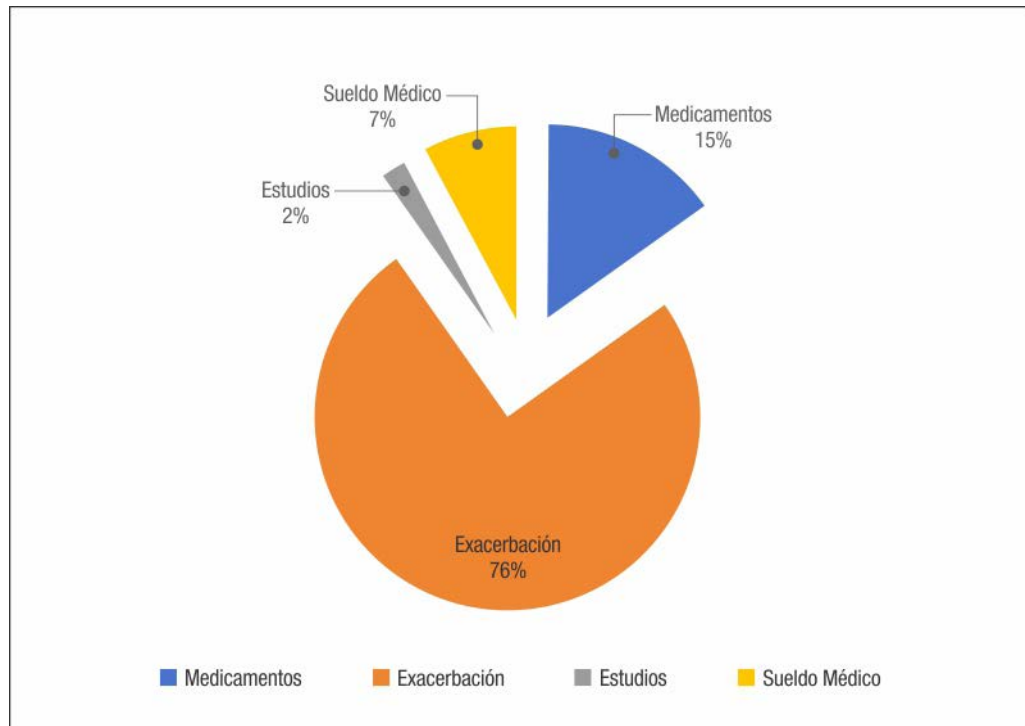
Se encontró que la mayoría de los pacientes EPOC estudiados pertenecían a los grupos GOLD 3 o limitación severa (39.6%) y GOLD 2 o limitación moderada (37.5%), seguidos del grupo GOLD 4 o limitación muy severa (14.6%) y por último el grupo GOLD 1 o limitación leve (8.3%). Tabla 1.

#### g) Categorías GOLD de severidad

El grupo predominante fue el GOLD B (26 pacientes, 45.6%). Le siguió en frecuencia el grupo GOLD D (25 pacientes, 43.8%) y más alejado los grupos GOLD A y C (ambos incluyendo 3 pacientes cada uno, correspondiendo a 5.3%). Tabla 1.

#### h) Costos Directos

El total de los costos directos para los 49 pacientes durante el año 2018 fue de \$5.855.676,97 (USD 190.552,46). Gráfico 1.



**Gráfico 1:** Distribución de los costos directos según destino de los recursos expresados en porcentajes.

El total de costos adjudicados a medicamentos fue de \$ 934.787,97 (USD 30.419,39); USD 2.667,24 (8,76%) correspondió a Salbutamol (49 pacientes), USD 3.431,79 (11,28%) correspondió a Bromuro de Ipratropio (49 pacientes), USD 3.620,29 (11,90%) correspondió a Salmeterol-Fluticasona (49 pacientes), USD 3.772,50 (12,40%) correspondió a Tiotropio (17 pacientes), USD 16.784,65 (55,18%) correspondió a oxigenoterapia domiciliaria (13 pacientes), USD 6,90 (0,02%) correspondió a prednisona (5 pacientes) y USD 136,02 (0,45%) correspondió a tratamiento con antibiótico (16 pacientes). Gráfico 2.

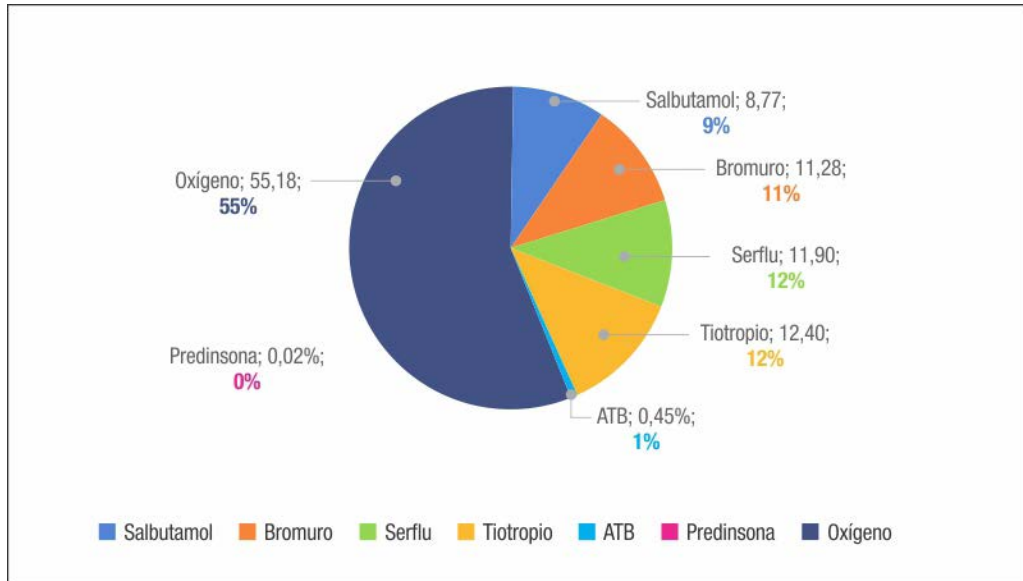


Gráfico 2: Distribución del costo de los medicamentos expresados en porcentajes

En cuanto al costo de los estudios paraclínicos solicitados, el total fue de \$ 124.017 (USD 4.035,69), de los cuales USD 592,78 (14,69%) correspondió a funcional respiratorio (12 pacientes), USD 493,98 (12,24%) a gasometría arterial (10 pacientes), USD 2.025,51 (50,19%) a tomografía de tórax (13 pacientes) y USD 923,43 (22,88%) a ecocardiograma transtorácico (9 pacientes).

En cuanto a la atención de las exacerbaciones, el costo total fue de \$ 4.796.872 (USD 156.097,36); USD 1.561,99 (1,00%) correspondió a consultas en Unidades de Emergencia Móvil (11 pacientes), USD 2.057,92 (1,32%) a consultas en puerta de Emergencia (33 pacientes, incluyendo las consultas que luego requirieron ingreso hospitalario), USD 52.971,30 (34,07%) internaciones en sala (21 pacientes) y USD 99.506,15 (63,99%) ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos –UCI- (6 pacientes) Gráfico 3.

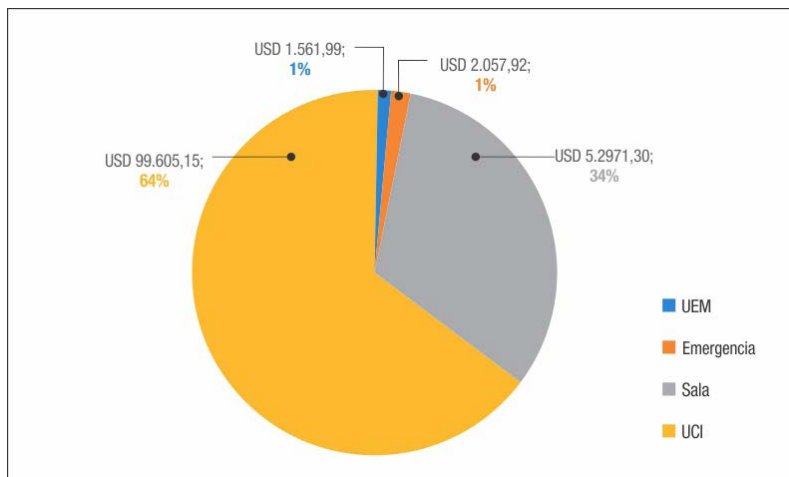


Gráfico 3: Distribución de los costos derivados del manejo de exacerbaciones

El pago nominal anual total percibido por los dos médicos que atienden en la policlínica por las horas invertidas en la misma es de \$ 473.424 (USD 15.405,92).

Si analizamos los costos directos según la severidad de la EPOC definida por las categorías GOLD (A a D) en estos 49 pacientes obtenemos que el total de costos directos invertidos en los EPOC GOLD A (1 paciente) fue \$ 12622 (USD 410), GOLD B (21 pacientes) \$ 630293 (USD 20510), GOLD C (4 pacientes) \$ 446464.85 (USD 14528) y GOLD D (23 pacientes) \$ 4766295.99 (USD 155102). Gráfico 4.

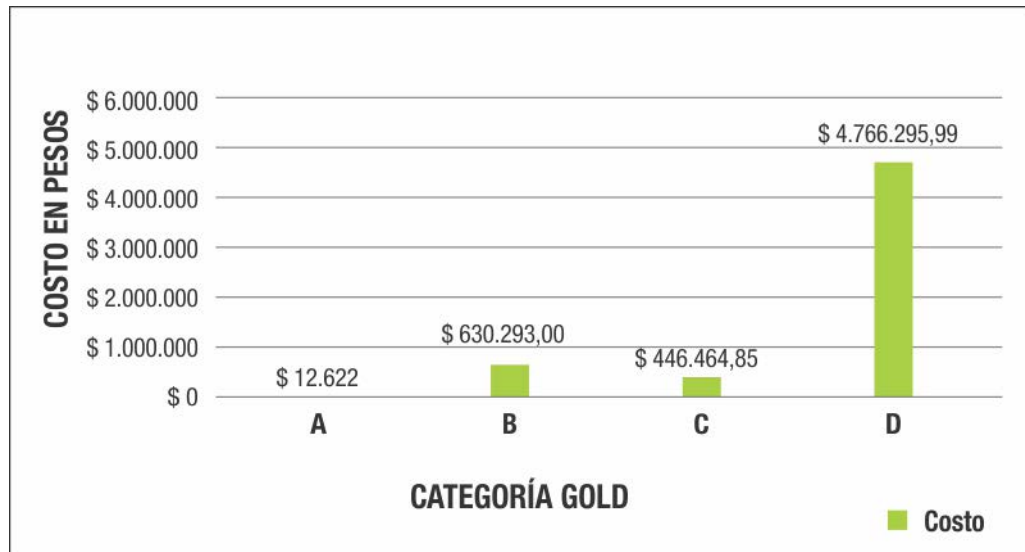


Gráfico 4: Costos directos totales según categoría GOLD. n= 49

Para definir si existía diferencia significativa entre la categoría GOLD y los costos se realizó el análisis de varianza de un factor para la media de los costos anuales por categoría. Mostró que no existía diferencia estadísticamente significativa.

## Discusión

En Uruguay la EPOC tiene una alta prevalencia. Sin embargo, el número de pacientes captados para nuestro estudio es bajo. Esto se debe a distintas causas. En primer lugar, el n de pacientes vistos en la policlínica de EPOC del Hospital Pasteur en 2018 (84) es bajo en relación al elevado número de pacientes con esta patología que se atienden en el servicio, pudiéndose explicar porque los pacientes captados deben haber estado internados en el Hospital (criterio de inclusión a la policlínica), dejando de lado a aquellos pacientes que consultan en forma ambulatoria o que provienen de otros centros. A esto se le suma que algunos pacientes vistos en la policlínica<sup>(5)</sup> nunca se llegaron a hacer la espirometría, pudiendo vincular este hecho con el bajo nivel sociocultural de nuestra población que resulta en un bajo nivel de adherencia. Además, 13 pacientes fueron perdidos de vista por no obtener las historias clínicas, reflejando fallas en el proceso de almacenamiento de registros médicos.

En la población captada, la edad media fue  $67.3 \pm 11.09$  años, dato esperable dado el envejecimiento de la población en Uruguay y el aumento de la prevalencia de la enfermedad a medida que aumenta la edad. Este dato es similar al de estudios internacionales como el EPI-SCAN realizado en España, que incluyó 386 pacientes con EPOC con una edad media de 63.5 años (DE 10.5).<sup>(16)</sup> En nuestro trabajo predominó el sexo masculino como en los estudios internacionales. Esto se debe en parte a la mayor prevalencia del tabaquismo en el sexo masculino.

Una característica dominante en la población estudiada es el bajo nivel educativo. Esto tiene implicancias en la comprensión de la propia enfermedad y en la adherencia a los controles y tratamiento. En las dos encuestas nacionales la población con menor nivel educativo (primaria o menos) fue la que tenía la mayor prevalencia de consumo de cigarrillos y tabaco.<sup>(17)</sup> Una posible interpretación es que las personas con menor nivel educativo integran en su mayoría sectores socioculturales más vulnerables, a la vez que tienen mayores dificultades de acceso e interpretación de la información. En el estudio realizado en Corea del Sur que incluyó a 3223 individuos se observó la asociación de EPOC y pobreza. Los participantes por debajo de la línea de pobreza tenían un riesgo 40% mayor de padecer EPOC. Ascende a 50% si se agrega la variable edad avanzada (65 años o más). Se concluyó que para las personas debajo de la línea de pobreza hay un claro incremento de la prevalencia de EPOC especialmente en edades avanzadas lo que refleja la importancia de tomar medidas para prevención y detección temprana de la enfermedad en estos estratos sociales.<sup>(18)</sup>

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es el tabaquismo, de acuerdo a la literatura. En este trabajo casi todos los pacientes (98,04%) resultaron ser tabaquistas o ex tabaquistas. El IPA promedio fue de 79.80, constituyendo un valor llamativamente elevado. Solo un paciente no presentó este factor de riesgo. Le sigue en frecuencia la exposición a polvos inorgánicos (31.6%) vinculado a factores ocupacionales, mientras que la exposición a biomasa se encontró en 17.5%. Llama la atención la frecuente asociación de factores de

riesgo, en comparación con estudios europeos. Esto posiblemente se debe a las características sociales de nuestra población con un alto porcentaje de trabajadores en rubros asociados con exposiciones ambientales y la falta de uso de protección apropiada. La evidencia reciente muestra que las exposiciones ocupacionales se asocian con peores resultados de la EPOC en fumadores, debiéndose anticipar que la enfermedad sea más grave en estos pacientes.<sup>(19)</sup>

De las comorbilidades indagadas, la más prevalente en nuestra población fue el alcoholismo (36.8%), lo cual también se puede vincular al bajo nivel sociocultural aumentando la vulnerabilidad a adoptar hábitos tóxicos. No hay publicaciones que muestren relaciones concluyentes entre EPOC y alcoholismo así como la frecuencia de esta asociación, sino que la mayoría se centra en la relación entre el consumo de tabaco y alcohol.<sup>(19)</sup> Le sigue en frecuencia la hipertensión arterial, comorbilidad más prevalente en pacientes EPOC en la mayoría de los estudios internacionales, seguida por la obesidad y la insuficiencia cardíaca. Esto coincide con otros estudios, en donde se muestra una alta prevalencia de patología cardiovascular en pacientes EPOC, como lo muestra el estudio CCECAN.<sup>(20)</sup> Según datos recogidos por la Sociedad Europea de Hipertensión,<sup>(21)</sup> la asociación de ambas enfermedades podría afectar al 2.5% de la población adulta.

En un estudio llevado a cabo en Suecia en 2013 con un n de 17479 y 84514 controles, que analizó la relación entre comorbilidades y costos de atención de pacientes con EPOC, la mayor parte de los costos directos se atribuyeron a costos de internaciones por causas diferentes a la EPOC, concluyendo que el adecuado manejo de las comorbilidades de estos pacientes ofrecería beneficios clínicos y aliviaría la carga económica de estos pacientes. En el presente trabajo no se vincularon los costos con el número y tipo de comorbilidades, constituyendo un interesante tema a abordar en estudios que se lleven a cabo en los próximos años.

En cuanto a la severidad de la EPOC en nuestra población, podemos afirmar que se trata de pacientes portadores de EPOC severo y muy sintomático en su mayoría, correspondiendo un 44% a la categoría GOLD D (pacientes muy sintomáticos y exacerbadores) y un 46% a la categoría GOLD B (pacientes muy sintomáticos, no exacerbadores). Las exacerbaciones estuvieron presentes en 61% en 2018, de las cuales entre el 80 y 90% requirieron internación. Como ya fue mencionado, la exacerbación marca un punto de inflexión en la historia natural de la EPOC, otorgándole mayor severidad y peor pronóstico, con implicancias económicas, como veremos más adelante. El hecho de usar la internación como criterio de inclusión a la policlínica introduce un importante sesgo de selección, ya que inexorablemente, los pacientes que tuvieron exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario van a ser portadores de EPOC más severo. La severidad también puede explicarse en parte por el bajo nivel sociocultural de los pacientes que consultan en forma tardía, cuando su enfermedad ya se encuentra en fases avanzadas, además de las dificultades que conlleva en la adherencia a controles y tratamientos.

Del análisis de costos directos se desprende que la mayor proporción, con diferencia sustancial, está destinada al manejo de las exacerbaciones (76%), que como ya analizamos, son muy frecuentes en nuestra población; de ellas, las que requieren internación corresponden a 98% de los costos (64% UCI y 34% Sala). De esto se desprende que todos los esfuerzos que se destinen a prevenir exacerbaciones, sobre todo aquellas que requieren ingreso hospitalario, se van a ver reflejadas en una disminución de los costos institucionales.

Al costo de las exacerbaciones le sigue el de medicamentos que corresponde a 15% del total de costos directos. De ellos la oxigenoterapia domiciliaria (utilizada por 13 pacientes) representa más de la mitad (55%), lo cual se puede vincular con la severidad de la EPOC de nuestra población que lleva a la necesidad de este tratamiento y con el elevado costo per cápita. El uso de medicación inhalatoria crónica (Salbutamol, Bromuro de Ipratropio, Salmeterol-Fluticasona, Tiotropio) corresponde a un 44% de los costos directos invertidos en medicación y 5.61% del total de costos. Pensamos que el uso de medicación inhalatoria crónica no aumenta el costo total de manera sustancial y sí podría implicar un mejor control de los síntomas de la enfermedad con disminución del número de exacerbaciones, resultando en un beneficio económico para la institución.

Los costos directos destinados a estudios paraclínicos (funcional respiratorio, gasometría arterial, ecocardiograma transtorácico y TC tórax) correspondieron a menos de 2% del total; de esto se desprende que es posible considerarlos como un costo marginal, pudiendo mantener un seguimiento estrecho de los principales aspectos funcionales y anatómicos de esta enfermedad sin modificar sustancialmente los costos.

En nuestra investigación no se encontró diferencia estadísticamente significativa de los costos en las diferentes categorías GOLD de severidad, a pesar de que claramente observamos una tendencia de aumento de los costos en categorías más severas de EPOC (Gráfico 4). Esto se puede explicar por el n pequeño del estudio y el n pequeño de cada categoría GOLD.



En el estudio realizado en México, se encontró que la media anual de costos directos en pacientes EPOC en 2013-2014 fue de 1116 USD para la categoría leve, 1533 USD para la moderada, 1825 USD para la severa y 2241 USD para la muy severa. Se concluyó que los costos generados por la enfermedad se incrementan a medida que aumenta la severidad de la misma,(22) al igual que en nuestro estudio.

## Conclusiones

En cuanto a las características demográficas de nuestra población de pacientes EPOC destacamos el predominio del sexo masculino y la edad promedio de 67.3 años, similar a lo descrito en estudios internacionales. Se trata de una población con un bajo nivel educativo, lo cual influencia muchos de los resultados obtenidos. Una importante proporción de los pacientes portadores de EPOC incluidos tienen una enfermedad clasificada como severa, lo cual se debe en parte a un sesgo de selección.

Del análisis de costos directos concluimos que la EPOC tiene una importante repercusión socioeconómica, principalmente determinada por los costos de las exacerbaciones que constituyen un 76% del total. Por lo tanto, se podría plantear la hipótesis de que los esfuerzos destinados a disminuir las exacerbaciones podrían resultar en un sustancial beneficio económico para el Hospital, si bien para confirmar esta afirmación serían necesarios otros tipos de estudios en donde, mediante modelos de regresión, se estime el efecto de otras variables en el impacto económico.

## Conflicto de interés

Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

- 1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report: N° 155 (96)
- 2- Muiño A, López MV, Menezes AM. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus principales factores de riesgo: proyecto PLATINO en Montevideo. Rev. Méd. Urug. 2005. 21(1): 37-48.
- 3- Calle M, Rodríguez Hermosa JL, Álvarez-Sala Walther JL. EPOC en individuos no fumadores. Arch Bronconeumol. 2010; 46(Supl 4):16-21
- 4- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol.2017;53(6):324–335.
- 5- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363:1128–38.
- 6- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007; 370:786–96.
- 7- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1418–22.
- 8- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:925–31.
- 9- van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 20;2016(8):CD010744. doi: 10.1002/14651858.CD010744.pub2.
- 10- OBS Business School [Internet]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2019[citado: 02/01/2022]. Disponible en: <https://www.obs-edu.com/int/blog-project-management/viabilidad-de-un-proyecto/costos-directos-e-indirectos-de-un-proyecto>
- 11- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:693–718.
- 12- Fernández-Plata R., Martínez D. Métodos para estimación de costos en salud de la EPOC: resultados basales. Neumol. Cir. Tórax. Vol. 75- Núm. 1: 4-11. Enero-Marzo 2016.

- 13- Koul, P.A., Nowshahr, A.A., Khan, U.H., Jan, R.A. and Shah, S.U., 2019. Cost of Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a High Burden Region in North India. *Annals of Global Health*, 85(1), p.13. <http://doi.org/10.5334/aogh.2423>
- 14- Sami Deniz, Aysun engül, Yusuf Aydemir, Jülide Çeldir Emre, Mustafa Hikmet Özhan. Clinical factors and comorbidities affecting the cost of hospital-treated COPD. Turquía, 2016 Disponible en: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*; 11: 3023–3030.
- 15- Betolaza de S, Correa S, González M, Spiess C, Perera P, Algorta S, et al . Estudio descriptivo de una población de pacientes EPOC asistidos en el Hospital Pasteur: severidad e impacto en la vida diaria. *Rev Urug Med Int.* 2018 Jul ; 3( 2 ): 13-21. <http://dx.doi.org/10.26445/rmu.3.2.2>.
- 16- J. Ancochea C, Badiola E. Duran-Tauleria F. Garcia Rio M, Miravittles L. Muñoz V. et al. Estudio EPISCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45(1):41–47.
- 17- Abascal W, Esteves E, Goja B, González F, Lorenzo A, Sica A. Impacto de las políticas de control de tabaco en el Uruguay. 2006-2009.: Programa Nacional para Control del Tabaco. *Arch. Med Int.* 2013; 35 ( Suppl 4 ): 1-16.
- 18- Hong Y, Lim MN, Kim WJ, Rhee CK, Yoo KH, Lee JH, et al. Influence of Environmental Exposures on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;76(5):226-32.
- 19- Frantz S, Wollmer P, Dencker M, Engström G, Nihlén U. Associations between lung function and alcohol consumption--assessed by both a questionnaire and a blood marker. *Respir Med.* 2014;108(1):114-21.
- 20- Figueira Gonçalves JM, Dorta Sánchez R, Rodríguez Pérez MC, Viña Manrique P, Díaz Pérez D, Guzmán Saenz C, et al. Comorbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Canarias (estudio CCECAN) *Clin Investig Arterioscler.* 2017;29(4):149-156.
- 21- Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest.* 2012; 142(5):1126-1133.
- 22- Fernández-Plata R, Martínez-Briseño D, García-Sancho Figueroa C, Cano-Jiménez D, Ramírez-Venegas A, Sansores-Martínez R, et al. Métodos para la estimación de costos en salud de la EPOC: resultados basales. *Neumol cir torax.* 2016 Mar; 75( 1 ): 4-11

### Aporte de cada autor al trabajo

**Sofía de Betolaza:** concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito

**Cecilia Spiess:** concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, análisis estadístico, revisión crítica del manuscrito

**Maximiliano Amaro:** recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito

**Analet Revello:** recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito

**Pablo Rodríguez:** recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito

**Giuliana Sierra:** recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito

**Alejandra Tasende:** recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito

**Daniel Verde:** recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito

**Selene Correa:** concepción y diseño del trabajo, revisión crítica del manuscrito

DOI: 10.26445/07.01.2

ARTICULO ORIGINAL

# Factores de riesgo litogénicos en obesos mórbidos en el preoperatorio de cirugía bariátrica.

Lithogenic risk factors in morbidly obese patients in the preoperative period of bariatric surgery.

Fatores de risco litogênicos em pacientes obesos mórbidos no pré-operatório de cirurgia bariátrica.

**1-Sofía San Román**  
ORCID: 0000-0002-4175-033x

**2-Gustavo Bruno**  
ORCID: 0000-0001-7829-9928

**3-Gabriela Ottati**  
ORCID: 0000-0001-6625-5880

**4-Deborah Luna**  
ORCID: 0000-0001-5349-5420

**5-Estela Bidegain**  
ORCID: 0000-0001-8812-8057

**6-Andrea Vaucher**  
ORCID: 0000-0002-5574-7596

**7-Pilar Garino**  
ORCID: 0000-0002-6173-8776

**8-Pilar Portas**  
ORCID: 0000-0001-8997-8272

**9-Maria Jose Lorenzo**  
ORCID: 0000-0002-3878-0036

**10-Eugenia Thomas**  
ORCID: 0000-0002-6624-4521

**11-Giuliana Rath**  
ORCID: 0000-0002-7519-8037

**12-Natasha Smiliansky**  
ORCID: 0000-0002-8254-5682

**13-Mariela Garau**  
ORCID: 0000-0002-9632-7539

**14-Pablo Valsangiacomo**  
ORCID: 0000-0003-2636-0867

**15-Gustavo Rodríguez**  
ORCID: 0000-0003-3465-8364

**16-Álvaro Huarte**  
ORCID: 0000-0002-9053-8140

**17-Oscar Noboa**  
ORCID: 0000-0002-0975-9924

**Resumen:** Introducción. La obesidad mórbida es un factor de riesgo para litiasis renal. La cirugía bariátrica, logra buenos resultados metabólicos, pudiendo generar un aumento del riesgo de litiasis renal. Objetivo. Estudiar los factores de riesgo litogénicos en pacientes obesos en el preoperatorio de cirugía bariátrica. Metodología. Estudio descriptivo, transversal. Se incluyeron pacientes del Programa de Obesidad y Cirugía Bariátrica, de febrero de 2019 a marzo de 2020. Resultados. Se analizaron 68 pacientes, 83,3% mujeres, mediana de edad 46 (37-52) años. La mediana del IMC fue de 46 (43-53) kg/m<sup>2</sup> con un rango de 35 a 70 kg/m<sup>2</sup>. De los participantes 29 (43%) eran súper-obesos (IMC>50kg/m<sup>2</sup>), 31 (48%) presentaban síndrome metabólico, 19 (28,7%) eran diabéticos, 39 (59%) eran hipertensos. La mediana del clearance de creatinina medido fue de 136,5 (100,5-162,5) ml/min, 41 (60%) pacientes fue mayor a 120 ml/min. En 16 (23%) pacientes se constató el antecedente de manifestación clínica - ecográfica de litiasis. Todos los pacientes estaban asintomáticos al momento del estudio. Encontramos al menos 1 factor litogénico en 97% pacientes y 2 en el 71%. El 60,6% tenían hiperparatiroidismo, el 63% con hipovitaminosis D (<20ng/ml). El pH urinario fue < 6 en 33,3% pacientes, 62 (91,2%) presentaron natriuria > 100 mmol/24hs, 60,3% hiperuricosuria, 48,5% tenían hipocitraturia, 42,6% hiperoxaluria, 25% hipercalcemia y 79,4% con hiperamoniuria. No se evidenció diferencias en las variables litogénicas, entre pacientes con antecedentes de litiasis y sin antecedentes, en pacientes obesos y superobesos, ni al comparar pacientes diabéticos y con síndrome metabólico vs pacientes sin estas alteraciones. Discusión y conclusiones. En nuestro estudio la alta prevalencia de factores de riesgo litogénicos, apoya el vínculo entre obesidad y la patología litiasis renal. Es aconsejable la evaluación clínica específica y la realización de un estudio litogénico previo a la cirugía bariátrica, incidiendo su resultado en la elección de la técnica quirúrgica.

**Palabras clave:** Factores Litogénicos, Obesidad Mórbida.

1-Nefróloga. Ex asistente nefrología. Centro de Nefrología Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR.

2-Internista. Programa de obesidad y cirugía bariátrica. Profesor Adjunto Clínica Médica 3. Hospital Maciel, Facultad de Medicina. UdelaR.

3-Nefróloga. Profesora Agregada Nefrología. Centro de Nefrología Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR.

4-Nefróloga. Ex residente de nefrología. Centro de Nefrología Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR.

5-Bioquímica clínica. Magister en ciencias químicas. Laboratorio de análisis clínicos. Hospital Maciel.

6-Internista. Programa de obesidad y cirugía bariátrica. Ex Profesora Adjunta Clínica Médica 3, Hospital Maciel, Facultad de Medicina. UdelaR.

7-Internista. Ex residente medicina interna. Clínica médica 3, Hospital Maciel, Facultad de Medicina. UdelaR.

8,12-Residente medicina interna. Clínica médica 3, Hospital Maciel, Facultad de Medicina.

9,11-Residente de Nefrología. Centro de Nefrología Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR.

10-Internista. Programa de obesidad y cirugía bariátrica. Asistente Clínica Médica. Facultad

de Medicina.

13-Profesora Agregada Departamento Métodos Cuantitativos. Facultad de Medicina, UdelaR.

14-Cirujano. Programa de obesidad y cirugía bariátrica. Profesor Agregado Clínica Quirúrgica 3. Hospital Maciel. Facultad de Medicina.

15-Cirujano. Programa de obesidad y cirugía bariátrica. Profesor Clínica Quirúrgica 2. Hospital Maciel. Facultad de Medicina.

16-Internista. Profesor Clínica Médica 3. Hospital Maciel, Facultad de Medicina. UdelaR.

17-Nefrólogo. Profesor de Cátedra Nefrología. Centro de Nefrología Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR.

**Abstract:** Introduction. Morbid obesity is a risk factor for kidney stones. Bariatric surgery achieves good metabolic results, and can generate an increased risk of kidney stones. Target. To study the lithogenic risk factors in obese patients in the preoperative period of bariatric surgery. Methodology. Descriptive, cross-sectional study. Patients from the Obesity and Bariatric Surgery Program were included, from February 2019 to March 2020. Results. 68 patients were analyzed, 83.3% women, median age 46 (37-52) years. The median BMI was 46 (43-53) kg/m<sup>2</sup> with a range of 35 to 70 kg/m<sup>2</sup>. Of the participants, 29 (43%) were super-obese (BMI>50kg/m<sup>2</sup>), 31 (48%) had metabolic syndrome, 19 (28.7%) were diabetic, and 39 (59%) were hypertensive. The median creatinine clearance measured was 136.5 (100.5-162.5) ml/min, 41 (60%) patients were greater than 120 ml/min. In 16 (23%) patients, a history of clinical-ultrasound manifestation of lithiasis was confirmed. All patients were asymptomatic at the time of the study. We found at least 1 lithogenic factor in 97% patients and 2 in 71%. 60.6% had hyperparathyroidism, 63% with hypovitaminosis D (<20ng/ml). Urinary pH was <6 in 33.3% of patients, 62 (91.2%) had natriuria >100 mmol/24h, 60.3% had hyperuricosuria, 48.5% had hypocitraturia, 42.6% hyperoxaluria, 25% hypercalciuria and 79.4% with hyperammonuria. No differences were found in the lithogenic variables, between patients with a history of lithiasis and without, in obese and super obese patients, or when comparing diabetic patients and patients with metabolic syndrome vs patients without these alterations. Discussion and Conclusions. In our study, the high prevalence of lithogenic risk factors supports the link between obesity and kidney stone disease. It is advisable to carry out a specific clinical evaluation and a lithogenic study prior to bariatric surgery, with its result affecting the choice of surgical technique.

**Key words:** Lithogenic Factors, Morbid Obesity.

**Resumo:** Introdução. A obesidade mórbida é um fator de risco para cálculos renais. A cirurgia bariátrica alcança bons resultados metabólicos, podendo gerar um risco aumentado de cálculos renais. Alvo. Estudar os fatores de risco litogênicos em pacientes obesos no pré-operatório de cirurgia bariátrica. Metodologia. Estudo descritivo, transversal. Foram incluídos pacientes do Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica, no período de fevereiro de 2019 a março de 2020. Resultados. Foram analisados 68 pacientes, 83,3% mulheres, idade mediana de 46 (37-52) anos. A mediana do IMC foi de 46 (43-53) kg/m<sup>2</sup> com variação de 35 a 70 kg/m<sup>2</sup>. Dos participantes, 29 (43%) eram superobesos (IMC>50kg/m<sup>2</sup>), 31 (48%) tinham síndrome metabólica, 19 (28,7%) eram diabéticos e 39 (59%) eram hipertensos. A mediana da depuração de creatinina medida foi de 136,5 (100,5-162,5) ml/min, 41 (60%) pacientes foram maiores que 120 ml/min. Em 16 (23%) pacientes foi confirmada história de manifestação clínico-ultrassonográfica de litíase. Todos os pacientes estavam assintomáticos no momento do estudo. Encontramos pelo menos 1 fator litogênico em 97% dos pacientes e 2 em 71%. 60,6% tinham hiperparatireoidismo, 63% com hipovitaminose D (<20ng/ml). O pH urinário era <6 em 33,3% dos pacientes, 62 (91,2%) tinham natriúria >100 mmol/24h, 60,3% tinham hiperuricosúria, 48,5% tinham hipocitratúria, 42,6% hiperoxalúria, 25% hipercalcúria e 79,4% com hiperamonúria. Não foram encontradas diferenças nas variáveis litogênicas, entre pacientes com e sem história de litíase, em pacientes obesos e superobesos, ou ao comparar pacientes diabéticos e pacientes com síndrome metabólica versus pacientes sem essas alterações. Discussão e Conclusões. Em nosso estudo, a alta prevalência de fatores de risco litogênicos suporta a ligação entre obesidade e patologia de cálculos renais. Aconselha-se a realização de avaliação clínica específica e estudo litogênico prévio à cirurgia bariátrica, cujo resultado interfere na escolha da técnica cirúrgica.

**Palavras-chave:** Fatores Litogênicos, Obesidade Mórbida.

**Recibido:** 30/11/2021 - **Aceptado:** 10/01/2022

Programa de Obesidad y cirugía bariátrica. Hospital Maciel. ASSE. Montevideo, Uruguay.  
Correspondencia. E-mail: [tavobruno@hotmail.com](mailto:tavobruno@hotmail.com)

## Introducción

El sobrepeso y la obesidad son considerados una pandemia a nivel mundial en constante crecimiento, significando un gran problema de salud pública. La OMS informa una prevalencia de 600 millones de personas en el año 2014, aproximadamente un 13% de la población mayor de 18 años. En Estados Unidos (EEUU) se estima que más del 60% de la población se encuentra por encima del peso ideal.<sup>(1)</sup> En Latinoamérica y el Caribe se ha triplicado desde 1975 y actualmente afecta a uno de cada cuatro adultos en la región, según el informe Panorama de Seguridad Alimentaria y Nutricional de la ONU.<sup>(2)</sup>

La obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo para la hiperfiltración por nefrona aislada, aumento de prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) y aumenta el riesgo de Enfermedad Renal Crónica Extrema (ERCE). El riesgo de ERC aumenta de forma proporcional con el Índice Masa Corporal (IMC), independientemente de las comorbilidades. De la misma manera se relaciona con otros problemas nefrourológicos como nefrolitiasis, incontinencia urinaria y calcifilaxis.<sup>(3)</sup>

La prevalencia de nefrolitiasis sintomática es aproximadamente 10% en hombres y 5% en mujeres. (4) En EEUU se describe que la prevalencia de nefrolitiasis ha aumentado desde un 3,2% en los años 1970, a un 8,8% en los 2000, en paralelo al aumento en la incidencia de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus (DM) tipo 2.<sup>(4)</sup> La incidencia de litiasis es mayor para pacientes que desarrollan obesidad comparando con los que se mantienen en normo-peso.<sup>(5)</sup>

La obesidad mórbida (OM) es un factor de riesgo independiente para litiasis renal. La cirugía bariátrica, tratamiento de elección de la OM, se asocia con mejoría en los resultados metabólicos, pero los procedimientos de cirugía bariátrica que determinan malabsorción (by pass gástrico) se asocian con mayor riesgo de cálculos renales. Dicho riesgo se asocia con cambios en la composición de la orina, como ser hiperoxaluria, hipocitraturia y bajo volumen urinario.<sup>(6)</sup>

El objetivo del trabajo es estudiar los factores de riesgo para el desarrollo de litiasis renal en la obesidad, en pacientes en valoración preoperatoria de cirugía bariátrica.

## Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en una cohorte de pacientes obesos, asistidos en el "Programa de Obesidad y Cirugía Bariátrica (POCB) del Hospital Maciel", Montevideo-Uruguay.

Se reclutaron pacientes en la policlínica de obesidad y cirugía bariátrica desde el 1 de febrero de 2019 hasta el 10 de marzo de 2020. Se incluyeron los pacientes que estaban en valoración pre-operatoria de cirugía bariátrica y aceptaron participar del estudio de investigación. Para el análisis se excluyeron los pacientes que presentaron un error en la recolección de la muestra, definido como volumen urinario menor a 1000 centímetros cúbicos.

Se efectuó un interrogatorio pre-codificado sobre factores de riesgo litogénico, que incluye antecedentes vinculados a patología litiásica. Figura 1. Se realizó estudio litogénico con muestra de sangre y orina de 24 hs, y ecografía aparato urinario, siendo realizados todos los estudios por el mismo técnico idóneo.

ANTECEDENTES NEFROUROLÓGICOS													
HTA	SI	NO	Fármacos	SI	NO	Espuma en orina	SI	NO	Hematuria	SI	NO		
DM	SI	NO	¿Cuáles?			ITU-recurrente	SI	NO	Proteinuria	SI	NO		
SAOS	SI	NO				Otros ANU							
LITIASIS													
AF nefrolitiasis	SI	NO			Lit-Simple	Lit-múltiple	Dilatación	Procedimientos	Lito-EC	SI	NO		
Cólico Nefrítico	SI	NO	Ecografía	SI	NO	SI	NO		SI	NO	Lito-End	SI	NO
Expulsión de cálculo	SI	NO	Estudio litogénico previo	SI	NO	Tipo calculo					Derivación vía urinaria	SI	NO
Hallazgo radiológico	SI	NO											
Otros hallazgos relevantes													
Dieta													

Figura 1: Anamnesis. Estudio impacto de cirugía bariátrica en la función renal

De la muestra de orina de 24 horas se analizó: volumen urinario, natriuria, calciuria, oxaluria, citraturia, uricosuria, fosfaturia, azouria y creatininuria. El pH urinario y amonio se estudió en muestra de orina recién emitida. El estudio en sangre venosa contempló: creatininemia, azoemia, natremia, potasemia, cloremia, uricemia, calcemia, bicarbonatemia, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D. Para evaluar el filtrado glomerular (FG) se calculó el Clearance de Creatinina (CICr) medido.

Se definieron como valores de riesgo litogénico: calcemia > 10,2 mg/dL, uricemia > 6,5 mg/L en mujeres y > 7,0 mg/dL en hombres, bicarbonato venoso < 23 mEq/L, PTH > 68 pg/mL. A nivel urinario sodio >100 mmol/día, calcio > 250 mg/día en mujeres y > 300 mg/día en hombres, fósforo > 1000 mg/día, ácido úrico > 600 mg/día en mujeres y > 700 mg/día en hombres, amonio > 1950 mg/día, oxalatos  $\geq$  45 mg/día, citrato < 300 mg/día, azouria >20 g/día, volumen < 2 L/día y pH < 6.

Las técnicas utilizadas en laboratorio se presentan en la tabla 1.

ANALITO	TÉCNICA	EQUIPO
Calcio	Colorimétrica Calcio Arsenazo	Beckman Coulter AU 480
PTH	Inmunoanálisis CMA	Arquitecht 1000
Ac. Úrico S y U	Reacción acoplada de enzimas Uricasa/Peroxidasa	Beckman Coulter AU 480
Bicarbonato	Cálculo a partir de parámetros, de gasometría	Gem 5000
Sodio	Electrodo ión selectivo ISE	Beckman Coulter AU 480
Calcio U	Colorimétrica Calcio Arsenazo	Beckman Coulter AU 480
Fósforo U	Colorimétrica Fosfato Molibdato	Beckman Coulter AU 480
Amonio U	Colorimétrica	Manual
Oxalato U	Colorimétrica Oxalato Oxidasa/Peroxidasa	Manual
Citrato U	Cuantificación NADH espectrofotométrico	Manual
UREA U	Enzimático Ureasa/Glutamato deshidrogenasa	Beckman Coulter AU 480
pH	Papel Indicador, Tiras reactivas de Orina	

Tabla 1: Técnicas de laboratorio

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Los resultados para las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas que respetan el principio de normalidad se expresaron en media y desvío estándar, de lo contrario en mediana, y percentil 25-75. La normalidad se evaluó mediante test de Shapiro-Wilk. Se utilizó T student para la comparación de variables cuantitativas con distribución normal, Mann Whitney para aquellas no normales y chi cuadrado para las categóricas. Se realizó correlación mediante Rho Spearman. Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$ .

El estudio se aprobó por el comité de Ética del Hospital Maciel, se recabó consentimiento informado. Se respetó la confidencialidad de los datos del paciente, utilizando registros codificados, y la normativa legal vigente y la declaración de Helsinki.

La investigación es financiada por FoINE (Fondo de investigación en Nefrología), del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica.



## Resultados

Se recolectaron datos de 81 pacientes, se excluyeron 13 por recolección de orina incompleta. Se analizaron 68 pacientes, 55 (83,3%) de sexo femenino, con una mediana de edad 46 (37-52) años. La mediana de IMC fue de 46 (43-53) kg/m<sup>2</sup> con un rango de 35 a 70 kg/m<sup>2</sup>. Se constataron 29 (43%) participantes súper-obesos (IMC > 50kg/m<sup>2</sup>), 31 (48%) con síndrome metabólico, 19 (28,7%) diabéticos, y 39 (59%) hipertensos. La mediana de creatinina fue de 0,74 (0,66-0,82) mg/dl, el CICr medido 136,5 (100,5-162,5) ml/min. Se detectó CICr mayor a 120 ml/min en 41 (60%) pacientes. En la tabla 2 se muestran las características de la población.

Variable	n (%)
SF	55 (83,3%)
HTA	39 (59%)
DM	19 (28,7%)
	Mediana (P25-P75)
Edad (años)	46 (37-52)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	48 (43-53)
Crea (mg/dL)	0,74 (0,66-0,82)
CICr (mL/min)	136,5 (100,5-162,5)
Triglicéridos (mg/dL)	126 (102-186)
HDL (mg/dL)	46,0 (39,5-51,0)
HbA1C (%)	6,0 (5,5-6,3)
<b>SF:</b> sexo femenino; <b>IMC:</b> índice de masa Corporal; <b>HTA:</b> Hipertensión Arterial; <b>DM:</b> Diabetes Mellitus; <b>HbA1C:</b> Hemoglobina glicosilada; <b>TG:</b> Triglicéridos; <b>HDL:</b> colesterol HDL; <b>Cr:</b> Creatininemia; <b>CICr:</b> Clearance de Creatinina	

**Tabla 2:** Características de la población. Abreviaturas: SF: sexo femenino, IMC: índice de masa Corporal; HTA Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; HbA1C: Hemoglobina glicosilada; TG: Triglicéridos; HDL: colesterol HDL; Cr: Creatininemia; CICr: Clearance de Creatinina

En 16 pacientes (23%) se constató el antecedente clínica - ecográfica compatible con litiasis. Todos los pacientes estaban asintomáticos al momento del estudio con ecografía sin evidencia de litiasis.

### a) Estudio litogénico

En la tabla 3 se presentan las variables séricas y urinarias encontradas.

Valores de laboratorio y de orina de 24 horas	
Variables séricas	Mediana (P25-P75)
Calcio (mg/dL)	9,60 (9,30-9,75)
PTH (pg/mL)	75,5 (57,7-137,2)
Acido úrico (mg/dL)	5,5 (4,8-6,5)
Bicarbonato venoso	25,45 (23,95-27,10)
Variables urinarias	
Sodio (mmol/día)	200,5 (134,1-313,5)
Calcio (mg/día)	178,7 (112,3-264,8)
Fósforo (mg/día)	866 (709-1184)
Ac úrico (mg/día)	713 (544-895)
Amonio (mg/día)	2977 (2228-3975)
Oxalato (mg/día)	40,9 (28,2-53,5)
Citrato (mg/día)	319,5 (114,5-693,8)
Azouria (g/día)	25,45 (19,55-30,45)
Volumen (L/día)	2,00 (1,53-2,43)
pH	6,0 (5,5-6,0)

**Tabla 3:** Variables séricas y urinarias. Abreviaturas: PTH: paratohormona

El análisis urinario de los 68 pacientes evidenció que 34 (51,5%) recolectaron menos de 2 litros/24hs. Se demostró natriuria > 100 mmoL/día en 62 (91,2%), 41 (60,3%) presentaron uricosuria > 600 mg/día, 33 (48,5%) pacientes tuvieron citraturia < 300 mg/día, 29 (42,6%) pacientes con oxaluria ≥ 45 mg/día, 25 (36,8%) pacientes con fosfaturia mayor a 1000 mg/día, el

pH urinario fue menor a 6 en 23 (33,8%) pacientes. Se detectó 17 (25%) pacientes con calciuria > 250 mg/día en sexo femenino y > 300 mg/día en el sexo masculino, en quienes la mediana de natriuria fue de 200,5 (131,2 – 311,7) mmol/día. En 54 (79,4%) pacientes se detectó amonio > 1950 mg/día y 49 (72,1%) demuestran azouria > 20 g/día. Tabla 4.

Valores de riesgo litogénico	pacientes (%)
<b>Variables séricas</b>	
Calcio >10,2 mg/dl	6 (8,8)
PTH > 68 pg/mL	40 (60,6)
Vitamina D < 20ng/mL	44 (64,7)
Ac úrico >6,5 mg/dL SF; >7,0 mg/dL SM	20 (29,4)
Bicarbonato venoso <23 mEq/L	6 (9,1)
<b>Variables urinarias</b>	
Sodio >100 mmol/día	62 (91,2)
Calcio >250 mg/día SF; >300 mg/día SM	17 (25,0)
Fósforo >1000mg/día	25 (36,8)
Ac úrico >600mg/día SF; >700 mg/día SM	41 (60,3)
Amonio >1950 mg/día	54 (79,4)
Oxalatos ≥ 45mg/día	29 (42,6)
Citratos < 300 mg/día	33 (48,5)
Azouria >20 g/día	49 (72,1)
Volumen < 2 L/día	34 (51)
pH <6	23 (33,8)

**Tabla 4:** Pacientes con valores anormales de laboratorio y de orina de 24 horas. Abreviaturas: PTH: paratohormona, SF: sexo femenino, SM: sexo masculino. (%) refiere al porcentaje de pacientes

En 65/68 (95,6%) de los pacientes se presentó al menos 1 factor litogénico urinario y 48/68 (70,5%) al menos 2 factores.

### b) Antecedentes de litiasis

No se demostraron diferencias significativas en las variables litogénicas urinarias al analizar la población con antecedentes de litiasis y aquellos que no presentaban el antecedente. Tabla 5.

	Sin antecedentes de litiasis n: 52	Antecedentes de litiasis n: 16	P
Hipocitraturia		7	0,789
Hiperuricosuria		16	0,951
Hipernatriuria		13	0,724
Hipercalciuria		3	0,697
Hiperoxaluria		9	0,908
Hiperfosfaturia		5	0,953
Hiperamoniouria		12	0,697

**Tabla 5:** Variables litogénicas en orina en relación al antecedente de litiasis renal. Abreviaturas: n- pacientes que se presentan con el factor litogénico. Estadístico- Test de Chi cuadrado

### c) Diabetes, síndrome Metabólico y factores de riesgo litogénico

Al analizar la población en función de la presencia de diabetes y síndrome metabólico, no se encontró diferencias significativas al comparar las variables litogénicas séricas y urinarias con aquellos pacientes que no asociaban estas comorbilidades. Tabla 6.

Tampoco se encontró diferencias significativas al agrupar SM y DM.

	ni SM ni DM n: 17	SM n: 26	DM n: 25	p
Hipocitraturia	5	15	13	0,175
Hiperuricosuria	11	16	14	0,840
Hipernatriuria	16	22	24	0,317

**Tabla 6:** Variables litogénicas en relación al antecedente de diabetes y Síndrome Metabólico. Abreviaturas: SM: síndrome metabólico, DM: Diabetes mellitus. n: pacientes que se presentan con el factor litogénico. Estadístico: Test de Chi cuadrado.

Hipercalciuria	5	8	4	0,424
Hiperoxaluria	6	12	11	0,525
Hiperfosfaturia	7	11	7	0,519
Hiperamoniouria	13	20	21	0,775

#### d) Pacientes superobesos y factores de riesgo litogénico

Se evidenció una mayor natriuria en pacientes superobesos, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,031$ ). No se encontraron diferencias en las otras variables analizadas. Tabla 7. Al correlacionar las variables litogénicas con el IMC se demostró una correlación débil entre IMC y natriuria ( $r_s = 0,259$ ).

	Pacientes obesos n:38	Paciente super-obesos n:30	p
Hipercalciuria	8	9	0,804
Hipernatriuria	32	30	0,031
Hiperfosfaturia	13	12	0,800
Hiperazouria	30	19	0,556
Hiperoxaluria	15	14	0,552
Hipocitraturia	20	13	0,474
Hiperuricosuria	25	16	0,328

**Tabla 7:** Variables litogénicas en relación a la presencia de superobesidad. Abreviatura: n: pacientes que se presentan con el factor litogénico. Estadístico: test de Chi cuadrado

#### e) Niveles de paratohormona y relación con hipercalciuria

Se estudió la PTH como parte del estudio litogénico, y su relación con la hipercalciuria. La mediana de PTH fue 75,5 (57,7-137,2) pg/mL, 40 pacientes (60,6%) presentaron PTH > 68pg/mL. De estos, 25 pacientes (62,5%) presentaron hipovitaminosis D <20 ng/dL, 6 pacientes (8,8%) presentaron calcemia  $\geq 10,2$  mg/dL, 17 (25%) calciuria elevada (>250 mg/día en sexo femenino y >300 mg/día en sexo masculino) y 25 (36,8%) tuvieron fosfaturia mayor a 1000 mg/día.

Dos pacientes asociaron PTH elevada, hipercalcemia, y hipercalciuria y nueve PTH elevada e hipercalciuria.

### Discusión

En nuestro estudio la alta presencia de factores de riesgo litogénicos (95,6% de los pacientes presentaron un factor litogénico, y el 70,5% presentaron dos factores de riesgo) nos evidencia la importancia de la asociación entre obesidad y el riesgo de litiasis renal.

Esto es concordante con otros estudios publicados internacionalmente. En el trabajo de Calao-Perez et al, identificaron que el 83% de los pacientes tuvo al menos una alteración en el perfil litogénico.<sup>(7)</sup> there is currently little information on the relation between both morbid obesity (BMI>35kg/m2 La asociación entre obesidad y patología litiasica se evidencia en el meta-análisis de Aune D et al, que se basa en 13 estudios de cohorte se muestra que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para desarrollar nefrolitiasis, mientras que el menor riesgo se encuentra con IMC entre 20 y 22. <sup>(6)</sup> Los estudios Taylor EN et al y Ping H et al apoyan esta premisa, demostrando la clara relación entre obesidad y litiasis renal. <sup>(4,5)</sup>

La hipocitraturia, hiperuricosuria e hiperoxaluria fueron factores de riesgo litogénicos de relevancia en nuestros pacientes obesos y superobesos.

La hipocitraturia se demostró en el 48,5% de los pacientes. Concordante con la bibliografía internacional <sup>(6)</sup> El citrato disminuye la actividad iónica de las sales e inhibe la fase de incorporación y crecimiento de la litiasis. En el entorno de la carga ácida ofrecida en estos pacientes, se aumenta la reabsorción tubular de citrato con la consiguiente hipocitraturia. <sup>(9)</sup> La hipocitraturia y el ambiente ácido en la orina evidenciado, son factores de riesgo de litiasis, sobre todo en estos pacientes que presentan un aumento en la excreción de otros solutos como ácido úrico, calcio y oxalato.

La prevalencia de hiperuricosuria fue 60%, resultados superiores a los evaluados en estudios internacionales como el de Park.<sup>(8)</sup> A pH ácido el ácido úrico precipita fácilmente, y a su vez un

exceso de ácido úrico en orina también induce la precipitación de oxalato de calcio dihidratado por un proceso de nucleación heterogénea.<sup>(10)</sup>

Se evidenció hiperoxaluria en el 42,6% de los pacientes y en algunos con cifras muy elevadas, llegando a cifras de 140 mg/día. Amin R et al han informado una correlación positiva de entre el aumento del tamaño corporal y la excreción urinaria de oxalato elevada.<sup>(9, 11)</sup> Los mecanismos por los cuales se produce la hiperoxaluria en pacientes obesos no están completamente dilucidados. La hiperoxaluria debe ser tenida en cuenta en el momento de decidir el tratamiento de la obesidad. Los fármacos inhibidores de la lipasa gastrointestinal (Orlistat), y algunos procedimientos quirúrgicos bariátricos, particularmente el By pass gástrico en Y de Roux, producen un aumento la absorción intestinal de oxalato, incrementando la excreción de oxalato por la orina, predisponiendo a la formación de litiasis renal y nefropatía por oxalatos<sup>(9, 12,13)</sup>

La hipernatriuria es un factor potencial que contribuyente a la formación de litiasis, se encontró con muy alta prevalencia en nuestro estudio (91%), el hallazgo se correlaciona con el estudio retrospectivo de Eisner que incluye una muestra de 880 individuos, en el que encuentran una asociación entre IMC y natriuria en el análisis multivariado.<sup>(14)</sup>

La hipercalcemia demostrada en el 25% de los pacientes, similar a estudios internacionales (8), se asocia con natriuria elevada en el 100% de los casos, lo que tiene relevancia patogénica dado que el aumento de la oferta de sodio al túbulo proximal limita la reabsorción de calcio proximal, y el aumento de la reabsorción de sodio en túbulo distal aumenta la secreción distal de calcio. Por consiguiente la natriuria elevada, aumenta la calciuria, y por lo tanto el riesgo de generar litiasis cálcicas.<sup>(10)</sup>

Un hallazgo no esperado del estudio fue que el 60,6% de los participantes tiene PTH por encima del rango de normalidad, que excede a los pacientes con enfermedad renal crónica. Asocian hipovitaminosis D en un 62,5%, factor que debería ser corregido para interpretar el diagnóstico de hiperparatiroidismo. De todas formas los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo solo 2 presentan hipercalcemia e hipercalcemia, y 6 pacientes solo hipercalcemia lo que sugiere valorar la influencia de este en la litogénesis.

El estudio presenta limitaciones, dada por una predominancia del sexo femenino, que sabemos presenta mayor adiposidad para el mismo IMC que el sexo masculino. A su vez no se contó con un cuestionario pre-codificado sobre los hábitos alimenticios.

Dentro de las fortalezas del estudio se destaca que se realizó estudio litogénico a población obesa en general, no seleccionada por patología litiásica renal previa.

Se realizó el estudio completo en orina de 24 horas con instructivo detallado por escrito para la recolección, y análisis del pH y amonio en orina recién emitida.

## Conclusión y perspectivas

Es la primera vez que se analiza el perfil litogénico completo en una muestra de pacientes obesos en Uruguay. La alta prevalencia de factores de riesgo litogénicos, como de antecedentes de litiasis renal, evidencian la relevancia de esta patología en pacientes obesos.

La hipocitratemia asociado a amonio elevado, hiperuricosuria, hiperoxaluria, fueron los factores de riesgo litogénico más prevalentes.

Es aconsejable la evaluación clínica específica y la eventual realización de un estudio litogénico previo a la cirugía bariátrica, incidiendo su resultado en la elección de la técnica quirúrgica.

Como perspectiva se procederá al análisis de los factores litogénicos en esta misma población, y a evaluar el riesgo de litiasis clínica-ecográfica, a los 6 meses de realizada la cirugía bariátrica.

## Conflictos de intereses

Los investigadores declaran no presentar conflictos de intereses

## Bibliografía

- 1- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1549-55. doi: 10.1001/jama.295.13.1549.
- 2- FAO, FIDA, OPS, WFP y UNICEF. 2020. Panorama de la seguridad alimentaria y nutrición en América Latina y el Caribe, FAO: Santiago de Chile, 2020. Santiago de Chile. <https://doi.org/10.4060/>
- 3- Naguib MT. Kidney disease in the obese patient. *South Med J*. 2014 Aug;107(8):481-5. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000141.
- 4- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005 Jan 26;293(4):455-62. doi: 10.1001/jama.293.4.455.
- 5- Gillams K, Juliebø-Jones P, Juliebø SØ, Somani BK. Gender Differences in Kidney Stone Disease (KSD): Findings from a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2021 Oct 8;22(10):50. doi: 10.1007/s11934-021-01066-6..
- 6- Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2018 Nov 1;33(11):1033-47.
- 7- Calao-Pérez MB, Villeda Sandoval CI, Gómez-Conzatti A, Cortés-Aguilar G, Enríquez-González AB, Rodríguez-Covarrubias F. Frecuencia de alteraciones en el perfil de litiasis de pacientes con obesidad. *Rev Mex Urol*. 2014;74(5):281-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.uromx.2014.09.006>
- 8- Park AM, Storm DW, Fulmer BR, Still CD, Wood GC, Hartle JE 2nd. A prospective study of risk factors for nephrolithiasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2334-9. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.044.
- 9- Osuna-Padilla IA, Leal-Escobar G, Garza-García CA, Rodríguez-Castellanos FE. Carga ácida de la dieta; mecanismos y evidencia de sus repercusiones en la salud. *Nefrología [Internet]*. 2019 Jul 1 [cited 08/09/2021];39(4):343-54. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-carga-acida-dieta-mecanismos-evidencia-articulo-S0211699519300037>
- 10- Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, Palleschi G, Fuschi A, De Nunzio C, Bozzini G, Mazzaferro S, Pastore AL. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Aug;70(4):393-400. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03113-2
- 11- Amin R, Asplin J, Jung D, Bashir M, Alshaikh A, Ratakonda S, et al. Reduced active transcellular intestinal oxalate secretion contributes to the pathogenesis of obesity-associated hyperoxaluria. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1098-1107. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.011.
- 12- Upala S, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Risk of nephrolithiasis, hyperoxaluria, and calcium oxalate supersaturation increased after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Sep-Oct;12(8):1513-1521. doi: 10.1016/j.soard.2016.04.004.
- 13- Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):676-82. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x.
- 14- Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Relationship between body mass index and quantitative 24-hour urine chemistries in patients with nephrolithiasis. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1289-93. doi: 10.1016/j.urology.2009.09.024.

## Aporte de cada autor al trabajo

**Sofía San Román:** Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos o resultados, análisis estadísticos de los datos y resultados, redacción del manuscrito.

**Gustavo Bruno:** Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados, análisis estadísticos de los datos, redacción del manuscrito.

**Gabriela Ottati:** Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos o resultados, redacción del manuscrito.

**Deborah Luna:** Recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados.

**Estela Bidegain:** Realización de los experimentos, análisis e interpretación de los datos.

**Andrea Vaucher:** Concepción del trabajo y revisión crítica del manuscrito.

**Pilar Garino:** Recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados.

**Pilar Portas:** Recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados.

**María José Lorenzo:** Recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados.

**Eugenia Thomas:** Recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados.

**Giuliana Rath:** Recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados.

**Natasha Smiliansky:** Recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados.

**Mariela Garau:** Interpretación de los datos y resultados, análisis estadísticos de los datos.

**Pablo Valsangiacomo:** Concepción del trabajo y revisión crítica del manuscrito.

**Gustavo Rodríguez:** Concepción del trabajo y revisión crítica del manuscrito.

**Álvaro Huarte:** Concepción del trabajo y revisión crítica del manuscrito.

**Oscar Noboa:** Concepción y diseño del trabajo y revisión crítica del manuscrito.



DOI: 10.26445/07.01.3

ARTICULO ORIGINAL

# Implementación de una estrategia de revinculación a la atención en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Uruguay. Resultados preliminares.

Implementation of a strategy of reconnection to care in patients with chronic infection by the hepatitis C virus in the Central Hospital of the Armed Forces of Uruguay. Preliminary results.

Implementação de uma estratégia de reconexão ao cuidado em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C no Hospital Central das Forças Armadas do Uruguai. Resultados preliminares.

## Juan Otegui

ORCID: 0000-0002-8209-4826

Postgrado Medicina interna. Ex Residente Medicina Interna. Rotante del Servicio de Enfermedades Hepáticas HCFFAA. Hospital Pasteur - ASSE.

## Daniela Olivari

ORCID: 0000-0001-6637-6543

Internista. Hepatóloga del Adulto. Servicio de Enfermedades Hepáticas. HCFFAA.

## Victoria Mainardi

ORCID: 0000-0002-5443-5531

Internista. Hepatóloga del Adulto. Servicio de Enfermedades Hepáticas. HCFFAA.

## Solange Gerona

ORCID: 0000-0003-0771-1801

Especialista en Gastroenterología y Hepatología del Adulto. Fellow de la AASLD. Jefa del Servicio de Enfermedades Hepáticas del HCFFAA y del Programa Nacional de Trasplante Hepático.

**Resumen:** Introducción. La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es responsable de 400.000 muertes al año, asociadas fundamentalmente al desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. El advenimiento de los nuevos antivirales de acción directa ha marcado un punto de inflexión en el tratamiento del VHC, llevando a casi 100% la curación de los pacientes tratados. En tal sentido, la OMS se ha fijado como objetivos para el año 2030, reducir un 90% las nuevas infecciones por el VHC y un 65% la mortalidad asociada a este virus, para lo cual es necesario el desarrollo de estrategias activas de diagnóstico y vinculación a la atención y tratamiento. El objetivo del trabajo es realizar un diagnóstico de situación de los pacientes infectados por el VHC en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA), e implementar y evaluar una estrategia secuencial de revinculación a la atención. Metodología. Se construyó la cascada de tratamiento mediante una estimación de los pacientes portadores de infección crónica por VHC basada en la prevalencia local y la revisión de historias clínicas de los pacientes asistidos en el servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del HCFFAA. Se implementó una estrategia para contactar a los pacientes con infección por VHC de forma secuencial, buscando re-establecer el vínculo de estos con el servicio de salud, asegurando el acceso a la estadificación de la enfermedad hepática y al tratamiento antiviral. Resultados. La prevalencia global estimada de personas con infección crónica por VHC fue de 1.008 personas. De 135 pacientes con serología positiva, 113 tenían ARN confirmatorio, 76 habían recibido tratamiento y 70 habían alcanzado respuesta virológica sostenida. La implementación de la estrategia logró un aumento en la prescripción del tratamiento del 67% a 76% de los pacientes con infección crónica por VHC confirmada. Conclusiones. La implementación de la estrategia de revinculación fue exitosa, con un aumento de la prescripción del tratamiento antiviral en los pacientes candidatos a tratamiento. La búsqueda activa de los pacientes infectados no diagnosticados mediante el cribado es el siguiente paso para alcanzar los objetivos de erradicación.

**Palabras clave:** Infección crónica por VHC, cribado, cascada de tratamiento, re vinculación a la atención

**Abstract:** Introduction. Chronic infection by the hepatitis C virus (HCV) is responsible for 400,000 deaths per year, mainly associated with the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The advent of new direct-acting antivirals has marked a turning point in the treatment of HCV, leading

to almost 100% cure of treated patients. In this sense, the WHO has set as objectives for the year 2030, to reduce new HCV infections by 90% and the mortality associated with this virus by 65%, for which it is necessary to develop active strategies for diagnosis and linkage to care and treatment.

The objective of the work is to carry out a diagnosis of the situation of the patients infected by HCV in the Central Hospital of the Armed Forces (HCFFAA), and to implement and evaluate a sequential strategy of re-attachment to care. Methodology. The treatment cascade was constructed by estimating the number of patients with chronic HCV infection based on local prevalence and review of the medical records of patients seen in the Hepatology and Liver Transplant service of the HCFFAA. A strategy was implemented to contact patients with HCV infection sequentially, seeking to re-establish their link with the health service, ensuring access to liver disease staging and antiviral treatment. Results. The estimated global prevalence of people with chronic HCV infection was 1,008 people. Of 135 patients with positive serology, 113 had confirmatory RNA, 76 had received treatment, and 70 had achieved sustained virologic response. The implementation of the strategy achieved an increase in the prescription of treatment from 67% to 76% of patients with confirmed chronic HCV infection. Conclusions. The implementation of the rebinding strategy was successful, with an increase in the prescription of antiviral treatment in patients who are candidates for treatment. Active search for undiagnosed infected patients through screening is the next step to achieve eradication goals.

---

**Key words:** Chronic HCV infection, screening, treatment cascade, re-linking to care.

**Resumo:** Introdução. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) é responsável por 400.000 óbitos por ano, principalmente associada ao desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular. O advento de novos antivirais de ação direta marcou um ponto de virada no tratamento do HCV, levando à cura de quase 100% dos pacientes tratados. Nesse sentido, a OMS estabeleceu como objetivos para o ano de 2030, reduzir em 90% as novas infecções por HCV e a mortalidade associada a este vírus em 65%, para o que é necessário desenvolver estratégias ativas de diagnóstico e vinculação aos cuidados e tratamento. O objetivo do trabalho é realizar um diagnóstico da situação dos pacientes infectados pelo HCV no Hospital Central das Forças Armadas (HCFFAA), e implementar e avaliar uma estratégia sequencial de reinserção aos cuidados. Metodologia. A cascata de tratamento foi construída estimando o número de pacientes com infecção crônica pelo HCV com base na prevalência local e revisão dos prontuários dos pacientes atendidos no serviço de Hepatologia e Transplante de Fígado do HCFFAA. Foi implantada uma estratégia de contato sequencial dos pacientes com infecção pelo HCV, buscando restabelecer o vínculo com o serviço de saúde, garantindo o acesso ao estadiamento da doença hepática e ao tratamento antiviral. Resultados. A prevalência global estimada de pessoas com infecção crônica pelo HCV foi de 1.008 pessoas. Dos 135 pacientes com sorologia positiva, 113 tiveram RNA confirmatório, 76 receberam tratamento e 70 alcançaram resposta virológica sustentada. A implementação da estratégia conseguiu um aumento na prescrição de tratamento de 67% para 76% dos pacientes com infecção crônica pelo HCV confirmada. Conclusões. A implementação da estratégia de religação foi bem sucedida, com aumento da prescrição do tratamento antiviral em pacientes candidatos ao tratamento. A busca ativa de pacientes infectados não diagnosticados por meio de triagem é o próximo passo para atingir as metas de erradicação.

---

**Palavras-chave:** Infecção crônica pelo HCV, triagem, cascata de tratamento, religação aos cuidados.

**Recibido:** 18/11/2021 - **Aceptado:** 08/02/2022

Unidad Docente Asociada Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreáticas (UDA CeNaHBP). Servicio de Enfermedades Hepáticas. Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) – Uruguay

Correspondencia. E-mail: [juanchiotegui@yahoo.com](mailto:juanchiotegui@yahoo.com)

## Introducción

La infección crónica por el VHC representa un problema sanitario mayor local y mundial. Las consecuencias en la morbilidad y la mortalidad de quienes la padecen, y los costos sanitarios de la enfermedad tanto hepática y extrahepática son elevados. <sup>(1)</sup>

Se estima que el 1% de la población mundial la padece, representado cerca de 70 millones de personas en el mundo. Es una de las principales causas de cirrosis y sus complicaciones, de carcinoma hepatocelular (CHC) e indicación de Trasplante Hepático (TH), siendo responsable de 400.000 muertes al año. <sup>(1,2)</sup>

El ciclo viral en el hepatocito es un proceso completamente citoplasmático, y no existe material genético que acceda al núcleo. Este hecho tiene implicancias en la respuesta al tratamiento, ya que, a diferencia de lo que sucede con otras hepatitis virales (por ejemplo, virus hepatitis B), facilita la erradicación viral.

Históricamente se ha entendido que la cura de la infección sucede cuando la respuesta virológica sostenida (RVS) se mantiene pasadas las 24 semanas luego de haber finalizado el tratamiento antiviral (RVS24). <sup>(3)</sup>

En los últimos de 10 años el uso de los antivirales de acción directa (AAD), ha provocado un punto de inflexión en la cura de la enfermedad, con una efectividad de más del 95% en alcanzar la RVS en los pacientes tratados.

Con respecto a la eficacia de los tratamientos en alcanzar la curación de los pacientes, se destaca una meta análisis que reunió más de 10.000 pacientes que recibieron tratamiento en base a los esquemas de AAD cuyos resultados arrojaron que: <sup>(4,5)</sup>

- La tasa de RVS a las 12 semanas (RVS12) fue mayor o igual a 95% disminuyendo el tiempo requerido de tratamiento
- La tasa de efectos adversos a corto plazo fue menor al 2%
- La tasa de suspensión del fármaco debido a efectos adversos era de cerca del 0,5%

Este mismo estudio evaluó el impacto clínico de estos tratamientos y mostró que la RVS implica una disminución en la mortalidad por todas las causas, y disminución en el desarrollo de CHC. <sup>(5)</sup>

Basados en estos datos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto la erradicación de la hepatitis por VHC y VHB (virus hepatitis B). En tal sentido, se han fijado como objetivos para el año 2030, reducir un 90% las nuevas infecciones por el VHC y un 65% la mortalidad asociada a este virus.

Por tanto, resulta crucial identificar cuáles son y dónde están los pacientes con infección crónica al VHC. Asimismo, es necesario plantear estrategias que permitan el acceso de los pacientes al diagnóstico y tratamiento.

El objetivo de este trabajo es realizar un diagnóstico de situación de los pacientes infectados por el VHC en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) del Uruguay, e implementar y evaluar una estrategia secuencial de revinculación a la atención.

## Metodología

Se realizó el diagnóstico de situación mediante la construcción de una cascada de tratamiento. Para el cálculo de la prevalencia global de la infección por VHC en los usuarios del HCFFAA, se tomó en cuenta los datos regionales del registro The Polaris Observatory HCV (versión del año 2017) que estiman una prevalencia en la zona de América Latina sur de entre 0,6 y 0,7% de la población. <sup>(2)</sup>

Para el resto de los datos se realizó la revisión de historias clínicas de los pacientes asistidos en el servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del HCFFAA desde enero 2000 a marzo 2021 con serología positiva para VHC.

En una base Excel se recogieron los datos patronímicos, fecha de primera consulta en el servicio, serología viral de VHC, estudio virológico confirmatorio (ARN VHC), presencia de cirrosis o CHC al momento de la primera consulta o en la evolución, necesidad de trasplante hepático, tratamiento previo, esquema de tratamiento y respuesta al mismo.

Se definió como “No Contactado” aquel paciente que no pudo establecerse contacto luego de 4 llamados telefónicos.

Se confeccionó una estrategia de revinculación a la atención y al tratamiento secuencial. En primera instancia, se contactó a los pacientes con serología y ARN VHC confirmatorio positivos, sin tratamiento previo y aquellos tratados, pero sin RVS. Luego se contactó aquellos pacientes con serología positiva, pero sin estudio virológico confirmatorio.

## Resultados

Tomando como base la estimación de prevalencia del registro Polaris y teniendo en cuenta que en el HCFFAA se asisten aproximadamente 140.000 pacientes, se estimó la prevalencia de infección crónica por VHC en 1.008 pacientes.

Tras la revisión de las historias clínicas en el servicio mencionado, se encontró que 165 pacientes tenían al menos un resultado serológico positivo para VHC. De ellos, 30 tenían prueba virológica (ARN VHC) negativa, por lo que fueron excluidos de la cascada.

De esta forma quedó constituido el segundo eslabón de la cascada de tratamiento con 135 pacientes. De estos, 113 pacientes contaban con un examen confirmatorio positivo (11% de la población con infección crónica estimada), constituyendo así el tercer eslabón de la cascada. Los 22 pacientes restantes no contaban con pruebas confirmatorias.

A su vez, de los 113 pacientes con test virológico confirmatorio, 76 habían recibido tratamiento antiviral (8% de la población inicialmente estimada), de los cuales 70 alcanzaron la RVS12 (7%).

En la Figura 1 se presenta el flujograma de pacientes.

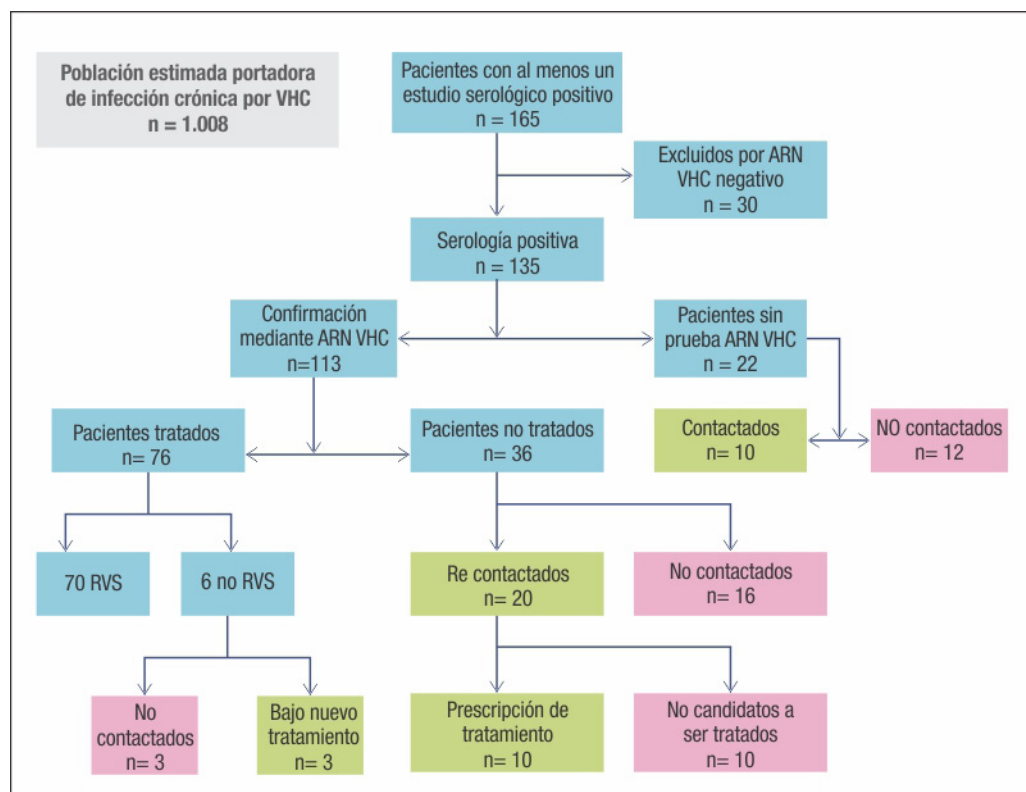


Figura 1: Flujograma de pacientes

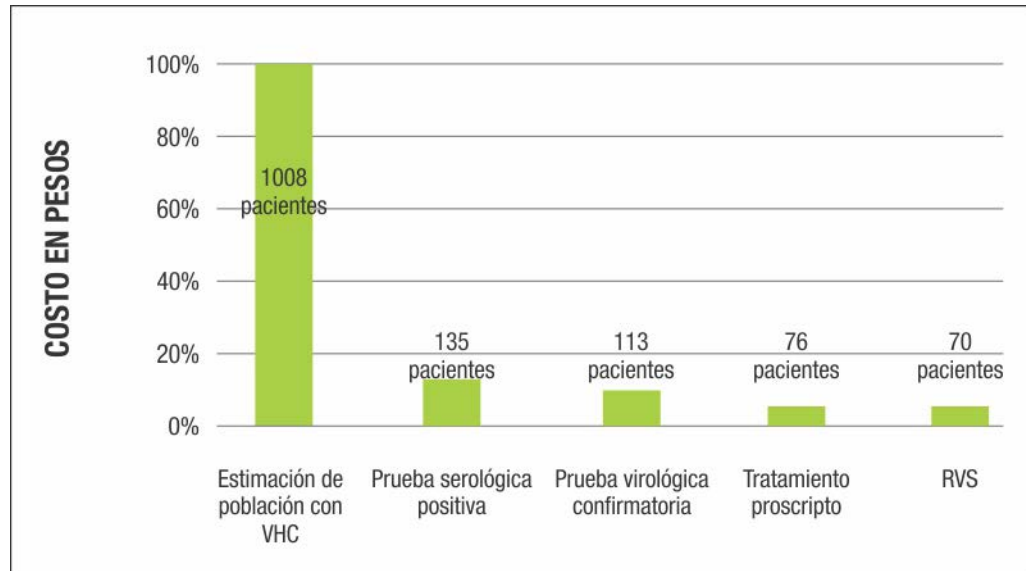
Una vez confeccionada la cascada de tratamiento se implementó la estrategia secuencial de revinculación a la atención y al tratamiento. De los seis pacientes tratados que no alcanzaron una RVS, 3 ya estaban bajo retratamiento con AAD, y los 3 restantes no pudieron ser contactados.

De 36 pacientes con examen virológico confirmatorio sin tratamiento previo, 20 pudieron ser contactados y re vinculados con el sistema de salud. A 10 de ellos se les prescribió tratamiento en base a AAD, y los otros no fueron candidatos a recibirlo.

Por último, de los 22 pacientes con serología positiva sin examen confirmatorio, se pudo contactar e indicar el ARN de VHC a 10 de ellos, cuyos resultados fueron todos negativos.

Con la aplicación de la estrategia descrita basada en la cascada de tratamiento la prescripción de este aumentó de 67% a 76% en los pacientes virémicos confirmados mediante ARN VHC.

En el gráfico 1 se presenta la cascada de tratamiento para infección crónica de VHC en el grupo de pacientes analizados.



**Gráfico 1:** Cascada de Tratamiento para infección crónica por VHC en servicio de Hepatología de HCFEAA.

## Discusión

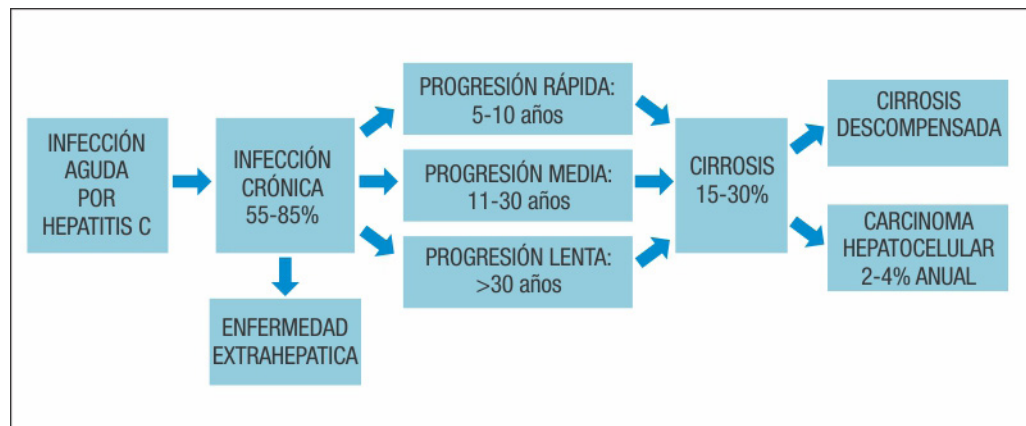
### a) Historia natural de la enfermedad

La infección aguda suele ser pauci-sintomática, con síntomas inespecíficos. Entre un 20 - 30% de los pacientes que se infectan son capaces de resolver la infección en fase aguda, sin embargo un 70 - 80% de los pacientes evolucionan a la fase crónica de la infección que es de lenta progresión. Entre un 10 -20% de los pacientes desarrollan cirrosis al cabo de 20 años. <sup>(5)</sup>

Distintos factores relacionados con el paciente, genotipo viral y ambientales inciden en la velocidad de la progresión y el desarrollo de CHC. Los pacientes añosos y con mayor tiempo de evolución de la infección, tienden a desarrollar con mayor frecuencia cirrosis y CHC. <sup>(3)</sup>

La infección crónica por el VHC se considera una enfermedad sistémica (mediada por mecanismos inmunológicos y metabólicos), siendo frecuente las manifestaciones extra hepáticas. <sup>(3)</sup>

La Figura 2 corresponde a la historia natural del VHC en una vez que infecta un paciente.



**Figura 2:** Historia Natural de la infección por el VHC, imagen hecha por el Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales de España en base a las Guías de Cribado de para VHC por la OMS

## b) Epidemiología

En el año 2014, se realizó una revisión sistémica basada en estudios mundiales cuyo objetivo fue estimar la prevalencia mundial y regionales de la infección crónica por el VHC, llevada a cabo por *The Polaris Observatory HCV Collaborators*.

En el año 2017 se realiza una actualización, a partir de datos estadísticos con información proveniente de más de 100 países con 6.754 estudios. Además, se usaron cerca de 11.000 estudios publicados sobre la epidemiología de genotipos (todos publicados luego del 2013).<sup>(2)</sup>

Los resultados mostraron que la prevalencia a nivel mundial de la infección crónica por el VHC es del 1,0% (con IC 95%: 0,80 – 1,1), equivalente a poco más de 70 millones de personas. Respecto a la distribución de genotipos, el más prevalente a nivel mundial es el genotipo 1 (44% de todas las infecciones), seguido del 3 (25%) y del 4 (15%).<sup>(2)</sup>

En Uruguay no contamos con estudios que estimen la prevalencia global. Extrapolando la misma a datos regionales, podemos asumir que la prevalencia es de entre 0,6 y 0,7%.

Utilizando esta información, los hallazgos de nuestro grupo de estudio estiman una cantidad de 1008 pacientes portadores de infección crónica por VHC en el HCFFAA.

Si consideramos que en el servicio de Hepatología y Trasplante Hepático de dicha institución, sólo se tenía registro de 135 pacientes con serología positiva, existe un 87% de pacientes no diagnósticados.

## c) Cribado

Se define así a los planes por los que se realizan exploraciones de forma masiva para la detección de una enfermedad.

El objetivo de estos radica en la detección precoz de pacientes asintomáticos, para vincularlos pronto al sistema sanitario, educarlos y acceder al tratamiento antiviral, y de esta forma disminuir la morbilidad, la mortalidad y la trasmisión de la enfermedad.<sup>(4)</sup>

Es así que las asociaciones americanas y europeas recomiendan la realización de al menos una prueba de cribado en la vida, en todas las personas mayores de 18 años y repetir las en caso de que integren algún grupo de población de riesgo.<sup>(4)</sup>

## d) Técnicas de diagnóstico

Para el cribado se utilizan técnicas serológicas que buscan la detección de anticuerpos contra el VHC circulante. La más utilizada es la de ELISA con una sensibilidad mayor al 95%, pero una especificidad baja.

Para la confirmación de la infección, se utilizan las pruebas virológicas que buscan material genético del virus circulante (ARN del VHC) ya que tienen una sensibilidad y especificidad superior al 98%.

Actualmente se emplean técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), con valores de corte bajos, entre 5 y 15 UI/ml. Este material genético puede ser detectado a la semana de la infección, y si el paciente progresa a infección crónica, se mantiene detectable por décadas.<sup>(5)</sup>

Nuestro trabajo mostró que 18% de los pacientes con ELISA positivo, tenían ARN-VHC negativo, siendo por tanto excluido el diagnóstico de VHC. Estos hallazgos no son infrecuentes, se plantea la existencia de anticuerpos cruzados provenientes de otras infecciones virales o autoinmunes.

## e) Tratamiento actual

La llegada de los AAD en el año 2011 (y fundamentalmente desde el 2013) produjo un cambio en el paradigma del tratamiento de la infección crónica por el VHC.

El desafío actual es, la detección de los pacientes virémicos que desconocen su enfermedad, y lograr el acceso al tratamiento para lograr la erradicación de la infección.



Los AAD inhiben la replicación viral teniendo como blanco distintas proteínas clave del ciclo replicativo. Lo hacen de distinta forma y habitualmente se emplean de forma combinada para obtener mejores resultados (asociada a veces a la Ribavirina) <sup>(3)</sup>.

Dentro de estos fármacos, existen tres familias de drogas que tienen como blanco a proteínas que están codificadas por ARN viral, estas son: proteasa NS3/4A, proteína NS5A y polimerasa NS5B. <sup>(3)</sup>

Independientemente del plan terapéutico elegido, lograr la erradicación del VHC ha demostrado cambios significativos en la calidad de vida, en las morbilidades asociadas y en la mortalidad de los pacientes. <sup>(6)</sup>

Los esquemas de tratamiento son de corta duración (en su mayoría entre 8 y 12 semanas) con excelente tolerancia, buen perfil de seguridad y gran aplicabilidad clínica (por sus escasas contraindicaciones).

En Uruguay, el tratamiento para la infección crónica por el VHC está financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR). La normativa de cobertura del tratamiento creada en el año 2005 está en constante revisión, siendo la actual, la octava versión de marzo del 2021. (7) Tabla 1.

		Fibrosis	
		F0, F1 y F2	F3 y F4
Genotipo	1	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg 12 semanas	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg 24 semanas
	2	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg 12 semanas	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg 12 semanas
	3	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg 12 semanas	Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg 24 semanas

**Tabla 1:** Esquema de tratamientos para la infección crónica para el VHC financiados por el FNR. Planes de drogas, y tiempo planteado en función del grado de fibrosis y el genotipo involucrado (7).

## f) Cascada de tratamiento para la infección crónica por VHC

Los programas de cribado han permitido desarrollar la “Cascada de Tratamiento” para la infección crónica por el VHC.

Se trata de una herramienta que ayuda a identificar de forma escalonada los pasos que deben cumplirse para que un paciente sea diagnosticado, “captado”, vinculado con el sistema de salud, reciba la indicación de tratamiento y finalmente logre la curación de la infección.

Analizando cada eslabón y la diferencia que se genera entre uno y otro, es posible detectar dónde se encuentran las barreras en el nexo entre los pacientes y el equipo de salud, así como las barreras de acceso al tratamiento.

La cascada de tratamiento para la infección crónica por el VHC <sup>(8)</sup> contemplan los siguientes escalones:

- 1) estimación epidemiológica de la población crónicamente infectada por VHC
- 2) diagnóstico de la infección y educación del paciente
- 3) contacto con servicios sanitarios y atención ambulatoria
- 4) confirmación diagnóstica mediante detección de ARN VHC
- 5) estimación de la fibrosis hepática (preferentemente por métodos no invasivos)
- 6) prescripción de tratamiento contra el VHC
- 7) curación de la infección (RVS12)

La confección y el análisis de cascadas de tratamiento realizadas han arrojado resultados interesantes.

En Estados Unidos los resultados revelan que de la totalidad de la población afectada por el VHC (escalón 1), solamente el 9% alcanzó la RVS (escalón 7). Además, que en los eslabones donde había una caída más drástica en el porcentaje de población incluida fue entre la captación

(escalón 1) y el diagnóstico (escalón 2) y entre el contacto sanitario (escalón 3) y la confirmación diagnóstica (escalón 4).<sup>(8)</sup>

Estudios donde se han realizado estrategias para minimizar las brechas que existen en el desarrollo de la cascada, han demostrado un alto impacto, aumentado la RVS a cerca del 45% (desde el 9% actual). Además si a estos planes de cribado, se le añade un acceso universal a los AAD, esta cifra alcanzaría el 62%.<sup>(9)</sup>

En Egipto donde se han realizado programas de cribado con estrategias masivas de detección a pacientes asintomáticos, ha publicado resultados preliminares: se realizaron test diagnóstico a 50 millones de personas asintomáticas, encontrando un 10% de positividad para anti-VHC, y 7% para viremia activa. La mayoría de ellos está bajo tratamiento con buenas tasas de RVS.<sup>(10)</sup>

La estrategia implementada busco disminuir la brecha de los pacientes diagnosticados no tratados, incrementando en un 9% la cantidad de pacientes virémicos confirmados tratados.

## Conclusiones

Se trata del primer trabajo nacional de hepatitis C enfocado en cascadas de tratamiento.

La implementación de la estrategia de revinculación fue exitosa en mejorar el acceso a la atención y al tratamiento. La búsqueda activa de los pacientes infectados no diagnosticados mediante el cribado es el siguiente paso para alcanzar los objetivos de erradicación.

La replicación a nivel nacional de estas estrategias es fundamental para realizar un diagnóstico de situación a nivel país y cumplir con los objetivos sanitarios mundiales.

## Conflicto de interés

Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

- 1- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- 2- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;2(3):161-176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- 3- Laurido M. Hepatitis virales, revisión clínica y epidemiológica. Buenos Aires: Journal S; 2018
- 4- Owens D, Douglas K, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana MD, Caughey AB, Donahue KE, Doubeni CA, Epling JW, Kubik MY, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng C, Wong JB, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2020;323(10):970-975. doi:10.1001/jama.2020.1123
- 5- Dusheiko G. Hepatitis C. In: Dooley J, ed. *Sherlock's disease of the liver and biliary system.* Wiley Blackwell. 2018. p. 436-459.
- 6- Guitinan AM, Kaidarova Z, Custer B, Orland J, Stollo A, Cyrus S, et al. Increased all-cause, liver, and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am J Epidemiol.* 2008 Mar 15;167(6):743-50. doi: 10.1093/aje/kwm370.
- 7- Uruguay. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos: tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C [Internet]. 8° ed. FNR: Montevideo, 2021 (citado 03/01/2022). Disponible en: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_hepatitisc.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatitisc.pdf)
- 8- Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7):e101554. doi: 10.1371/journal.pone.0101554.
- 9- Chhatwal J, Chen Q, Bethea ED, Hur C, Spaulding AC, Kanwal F. The impact of direct-acting anti-virals on the hepatitis C care cascade: identifying progress and gaps towards hepatitis C elimination in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jul;50(1):66-74. doi: 10.1111/apt.15291.

- 10- Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, El-Serafy M, Abdel-Razek W, Ghalab R, Elshishiney G, Salah A, et al. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1166-1174. doi: 10.1056/NEJMSr1912628.

### Aporte de cada autor al trabajo

**Juan Otegui:** concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito

**Daniela Olivari:** concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito

**Victoria Mainardi:** concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito

**Solange Gerona:** Concepción y diseño del trabajo, y revisión crítica del manuscrito

DOI: 10.26445/07.01.4

CASO CLÍNICO

# Hipopotasemia asociado al consumo de bebidas cola

Hypokalaemia associated with the consumption of cola drinks

Hipocalemia associada ao consumo de bebidas à base de cola

**Sofía Rostán**

ORCID: 0000-0003-2206-5684

Asistente Clínica Médica 3. Hospital Maciel. Facultad de Medicina UdelaR

**Daiana García**

ORCID: 0000-0003-2576-3963

Asistente Clínica Médica B. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina UdelaR

**Gustavo Bruno**

ORCID: 0000-0001-7829-9928

Internista. Profesor Adjunto Clínica Médica 3. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR.

**Resumen:** La hipopotasemia se define como la concentración de potasio sérico menor a 3,5 mEq/l. La hipopotasemia menor a 3 mEq/l puede cursar con sintomatología de la esfera cardiovascular y neurológica. Se presenta un caso de miopatía secundaria a hipopotasemia por consumo excesivo de bebidas cola azucaradas. Si bien esta etiología es poco frecuente, está descrita en la literatura, y dado el alto consumo de estas bebidas, es importante tenerlo presente frente a pacientes con esta sintomatología.

**Palabras clave:** hipopotasemia, bebidas cola, miopatía.

**Abstract:** Hypokalemia is defined as serum potassium concentration less than 3.5 mEq/l. Hypokalaemia less than 3 mEq/l can present with cardiovascular and neurological symptoms. A case of myopathy secondary to hypokalaemia due to excessive consumption of sugary cola is presented. Although this etiology is rare, it is described in the literature, and given the high consumption of these beverages, it is important to keep it in mind in patients with these symptoms.

**Key words:** hypokalemia, cola drinks, myopathy.

**Resumo:** A hipocalemia é definida como concentração sérica de potássio inferior a 3,5 mEq/l. Hipocalemia inferior a 3 mEq/l pode apresentar sintomas cardiovasculares e neurológicos. Apresenta-se um caso de miopatia secundária à hipocalemia devido ao consumo excessivo de cola açucaradas. Embora essa etiologia seja rara, é descrita na literatura e, devido ao alto consumo dessas bebidas, é importante tê-la em mente em pacientes com esses sintomas.

**Palavras-chave:** hipocalemia, bebidas à base de cola, miopatia.

**Recibido:** 03/06/2021- **Aceptado:** 30/09/2021

Clínica Médica 3. Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR). Hospital Maciel. Administración Servicios Salud del Estado (ASSE). Uruguay.

Correspondencia: **E-mail:** sofiarostan@gmail.com

## Introducción

La hipopotasemia se define como la concentración de potasio sérico menor a 3,5 meq/l. La hipopotasemia leve 3,0 a 3,5 mEq/l rara vez cursa con síntomas, pero la menor a 3 mEq/l puede cursar con sintomatología de la esfera cardiovascular y neurológica. Dentro de esta última se destaca: debilidad muscular que puede llevar a la paresia e insuficiencia respiratoria, fasciculaciones, tetanias, calambres, íleo paralítico, rabdomiólisis. <sup>(1)</sup>

Las principales causas de hipopotasemia son debidos a la redistribución del potasio intracelular, se destacan la hipopotasemia vinculada a pérdidas digestivas, fármacos, enfermedades genéticas como la parálisis periódica hipopotasémica familiar, o algunas endocrinopatías. <sup>(1)</sup>

En las últimas décadas el consumo de refrescos ha aumentado considerablemente, entre ellas las preparaciones basadas en cola. En un informe de las marcas de consumo más comunes en el año 2018, Coca-Cola se posiciona como la marca de productos de consumo masivo más grande del mundo. Los Latinoamericanos son los mayores consumidores de bebidas carbonatadas, abarcando el 40% de las ventas globales de la compañía. <sup>(2)</sup>

El exceso de consumo de estas bebidas genera un gran impacto social y de salud pública, están directamente relacionadas con el aumento de las cifras de obesidad y diabetes mellitus. También se han vinculado a entidades menos frecuentes como la parálisis muscular.

A continuación presentamos un caso clínico de miopatía secundaria a hipopotasemia severa, vinculada al consumo de bebidas cola azucaradas.

## Caso Clínico

Hombre, 54 años. Antecedentes personales de obesidad moderada, hipertensión arterial (HTA) mal controlada en tratamiento irregular con furosemide y enalapril que abandona. Consultó por cuadro de 24 horas de evolución de disminución de fuerzas de los cuatro miembros a predominio de miembros inferiores, de inicio proximal, que imposibilita la bipedestación. No fue precedido de trauma. En apirexia. Se destaca la ingesta de 6 litros de bebida cola azucarada por día.

Examen físico: lúcido, bien hidratado, eupneico, cifras de presión arterial de 150/90 mmHg. Glicemia capilar 1,4 mg/dl. A nivel neuromuscular paresia de los cuatro miembros a predominio proximal asociada a hipotonía, sin fasciculaciones y reflejos osteotendinosos presentes. Reflejo idiomuscular abolido.

Bioquímica sanguínea: potasio plasmático de 1,6 mEq/l, creatinina-fosfocinasa plasmática (CK total) de 1035 UI/L. Azoemia y Creatininemia dentro de valores normales. Potasuria de 6 mmol/l (VN: 30 a 60 mmol/l).

Electrocardiograma: elementos de hipopotasemia como onda T de aspecto bifásica, por adosamiento de onda U e intervalo QT alargado.

Se realizó diagnóstico de miopatía secundaria a hipopotasemia severa, se inició tratamiento con cloruro de potasio (KCl) e hidratación con mejoría progresiva, logrando la recuperación total de la afectación neurológica a las 48 hrs del ingreso.

En el estudio etiológico, dada la asociación con HTA se buscó la presencia de una hipertensión secundaria. Se descartó un hiperaldosteronismo primario dado que la determinación de la concentración de aldosterona, actividad de renina plasmática (ARP) y la relación aldosterona/renina en ausencia de inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) estaban dentro de rangos normales. La tomografía computarizada (TC) de abdomen con contraste no mostró lesión en las glándulas suprarrenales. El eco-doppler de arterias renales no mostró la presencia estenosis arterial, alejando el diagnóstico de hipertensión de origen renovascular.

No se constataron pérdidas digestivas ni urinarias, así como tampoco la ingesta de fármacos en la última semana. La determinación hormonal tiroidea (TSH) estaba en rango. No se planteó una parálisis familiar periódica dado que no presentaba antecedentes familiares de parálisis, y recupero la función con reposición de potasio.

Tras la internación y el cese de la ingesta de bebidas cola azucaradas, el paciente se mantuvo asintomático, con valores de potasio dentro de límites normales. Desciende 15 kg de

peso corporal en los siguientes 2 meses, logrando un control de las cifras de presión arterial con un solo fármaco.

Concluimos que, en ausencia de las principales causas de hipopotasemia, y la estabilidad de los valores de potasio tras abandonar el consumo de estos refrescos, la etiología está en vinculación directa con la ingesta excesiva de bebidas cola azucaradas.

## Discusión

La búsqueda etiológica de la hipopotasemia se puede sistematizar analizando las pérdidas digestivas, renales y los procesos de redistribución.

Las pérdidas renales se vinculan a hipertensión arterial, normotensión o fármacos.

En pacientes con hipertensión arterial como el caso analizado, se debe estudiar el hiperaldosteronismo primario, hipertensión renovascular, hipertensión maligna, tumores secretores de renina, síndrome de Cushing por efecto mineralocorticoideo, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Liddle y parálisis periódica hipopotasémica familiar.

Asociada a normotensión encontramos la acidosis tubular renal, síndrome de Bartter.

Los fármacos que producen hipopotasemia son diuréticos de asa, mineralocorticoides y glucocorticoides, penicilinas, anfotericina B, insulina, beta 2 adrenérgicos, xantinas, ácido fólico y vitamina B12. <sup>(1)</sup>

El caso clínico presentado evidencia una causa inusual de hipopotasemia, existiendo escasos casos publicados a nivel internacional.

El diagnóstico de hipopotasemia por bebidas cola azucaradas se debe sospechar en un paciente con alta ingesta de dichas bebidas, que no presente otra causa que explique el descenso de potasio plasmático y que normalice los mismos una vez que cesa el consumo de las mismas.

La cantidad de bebida cola consumida en los casos reportados varían desde 1 a 9 lts por día. <sup>(3)</sup> La mayoría de los casos, se presentó con sintomatología muscular, desde debilidad muscular progresiva de miembros inferiores, hasta paresia que impedía la bipedestación, como ocurrió en el caso presentado. Esta se debe a la afectación directa del músculo, determinando una parálisis flácida. Solo uno de los casos deterioró su función respiratoria, requiriendo asistencia ventilatoria mecánica. <sup>(4)</sup>

El primer caso descrito de hipopotasemia inducida por bebidas cola azucaradas fue en 1993 por Matsunami et al <sup>(5)</sup> en una gestante de 21 años, que ingería 3 lts de bebida cola diarios, y se presentó con debilidad muscular ascendente, astenia y vómitos, con una potasemia de 1,9 mEq/l. Posteriormente se describieron dos casos más, que fueron publicados por Appel-Myles y Chaudhry, et al <sup>(6,7)</sup> que informaron sobre pacientes de 24 y 21 años respectivamente, con debilidad muscular ascendente y baja potasemia (2 y 2.2 mEq/l respectivamente).

La hipopotasemia secundaria a bebidas cola azucaradas se explica por el consumo excesivo de sus principales componentes: cafeína, glucosa, y fructosa.

La cafeína tiene un papel preponderante, esto se ha demostrado analizando casos que se centran en otros productos que contienen únicamente cafeína. <sup>(8)</sup>

Son varios mecanismos por los cuales la cafeína genera hipopotasemia. Por su estructura es similar a la adenosina, actúa como antagonista competitivo de sus receptores. Esto genera liberación de catecolaminas, con activación beta-adrenérgica generando corrientes de potasio al interior celular. <sup>(9)</sup> Concomitantemente genera un incremento en la diuresis, promoviendo pérdidas renales de potasio, y activación del SRAA <sup>(8)</sup> Tras la ingesta crónica de cafeína se puede desarrollar tolerancia a ambos mecanismos descritos, lo que podría explicar la potasuria baja en nuestro caso. Datos similares fueron hallados en varios de los casos descritos en la literatura. <sup>(10-13)</sup>

La ingesta de grandes cantidades de glucosa es otro mecanismo por el cual se explica la hipopotasemia de nuestro paciente. La concentración de glucosa en las bebidas cola azucaradas es de 11 gr/dl. El alto consumo de glucosa genera un aumento en la secreción de insulina, con la consecuente redistribución intracelular del ion a través del canal Na- K atpasa. Concomitantemente se produce una diuresis osmótica con la consiguiente pérdida renal de potasio.



La fructuosa presente en bebidas cola se absorbe en cantidades limitadas; al saturarse los receptores de fructuosa se concentra en la luz colónica, lo que genera diarrea osmótica.<sup>(12,13)</sup> Si bien este mecanismo está descrito tras el consumo de estas bebidas, la ausencia de diarrea en el caso analizado aleja su planteo.

La hipopotasemia es una causa infrecuente de rabdomiólisis en distintas series reportadas, pese a lo cual se constata en el paciente estudiado. El nexa patogénico entre hipopotasemia y rabdomiólisis es el daño funcional de la membrana del miocito, ausencia de hiperemia fisiológica frente al esfuerzo con isquemia consecuente, y aumento de las resistencias periféricas por contracción de músculo liso vascular.<sup>(14)</sup>

## Conclusiones

Se presenta un caso de miopatía secundaria a hipopotasemia por consumo excesivo de bebidas cola azucaradas.

La hipopotasemia por bebidas cola azucaradas es una causa poco frecuente descrita en la literatura, pero dado el alto consumo de estas bebidas a nivel mundial, es importante tenerlo presente en el análisis etiológico de hipopotasemias severas.

## Bibliografía

- 1- Campistol Plana JM. Alteraciones del metabolismo del potasio. En: Rozman C, Cardellach F, Farreras Rozman Medicina Interna, XVIII. Barcelona: Elsevier; 2016. p 794-799
- 2- Gudiño R. Investigación de Euromonitor Internacional. Coca-Cola fue la principal marca de consumo global en 2018 [Internet]. La Republica.net. Jueves 07 marzo, 2019 [citado: 08/01/2022]. Disponible en: <https://www.larepublica.net/noticia/coca-cola-fue-la-principal-marca-de-consumo-global-en-2018>
- 3- Packer CD. Chronic hypokalemia due to excessive cola consumption: a case report. *Cases J.* 2008 Jul 14;1(1):32. doi: 10.1186/1757-1626-1-32.
- 4- Mudge DW, Johnson DW. Coca-Cola and kangaroos. *Lancet.* 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1190. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17111-0.
- 5- Matsunami K, Imai A, Tamaya T. Hypokalemia in a pregnant woman with long-term heavy cola consumption. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994 Mar;44(3):283-4. doi: 10.1016/0020-7292(94)90182-1.
- 6- Appel CC, Myles TD. Caffeine-induced hypokalemic paralysis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 2):805-7. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01210-2.
- 7- Dubey D, Sawhney A, Sharma A, Dubey D. Paroxysmal paralytic attacks secondary to excessive cola consumption. *Clin Med Res.* 2014 Sep;12(1-2):61-4. doi: 10.3121/cmr.2013.1167
- 8- Arnaud MJ. The pharmacology of caffeine. *Prog Drug Res.* 1987;31:273-313. doi: 10.1007/978-3-0348-9289-6\_9.
- 9- Yamamoto T, Yoshizawa K, Kubo S, Emoto Y, Hara K, Waters B, Umehara T, Murase T, Ikematsu K. Autopsy report for a caffeine intoxication case and review of the current literature. *J Toxicol Pathol.* 2015 Jan;28(1):33-6. doi: 10.1293/tox.2014-0044. Epub 2014 Dec 7. Erratum in: *J Toxicol Pathol.* 2016 Jan;29(1):74.
- 10- Ferrazzoli D, Sabetta A, Palamara G, Caremani L, Capobianco M, Balbi P, Frazzitta G. A cola-induced hypokalemic rhabdomyolysis with electromyographic evaluation: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017 Feb 23;5:2050313X17695717. doi: 10.1177/2050313X17695717.
- 11- Rice JE, Faunt JD. Excessive cola consumption as a cause of hypokalaemic myopathy. *Intern Med J.* 2001 Jul;31(5):317-8. doi: 10.1046/j.1445-5994.2001.00063.x.
- 12- Dubey D, Sawhney A, Sharma A, Dubey D. Paroxysmal paralytic attacks secondary to excessive cola consumption. *Clin Med Res.* 2014 Sep;12(1-2):61-4. doi: 10.3121/cmr.2013.1167.
- 13- Coloma A, Mosquera-Lozano D, Sierra-Carpio M, Baeza-Trinidad R, Huarte-Loza E. Parálisis muscular hipopotasémica secundaria al consumo excesivo de bebidas con cola. *NefroPlus.* 2017; 9 (2): 1-115.
- 14- Luzardo L, Sivariño R, Boggia J, Noboa O, Gadola L. Rabdomiólisis por hipopotasemia severa. *Rev. Med. Chile.* 2014; 142: 651-655.

### Aportes de cada autor al trabajo

**Sofía Rostán:** Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

**Daiana García:** Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

**Gustavo Bruno:** Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, revisión crítica del manuscrito.

DOI: 10.26445/07.01.5

CASO CLÍNICO

# Neutropenia febril inducida por metimazol

Methimazole-induced febrile neutropenia

Neutropenia febril induzida por metimazol

## Augusto Baccelli

ORCID: 0000-0001-5866-3120  
Internista. Asistente Clínica Médica.  
Facultad Medicina. UdelaR.

## Valentina Sugo

ORCID: 0000-0001-6090-7032  
Postgrado Medicina Interna. Ex –  
residente Medicina Interna. Facultad  
Medicina. UdelaR.

## Mercedes Perendones

ORCID: 0000-0002-3846-2396  
Internista. Hepatóloga. Profesora  
Agregada Clínica Médica. Facultad  
Medicina. UdelaR.

**Resumen:** Los antitiroideos de síntesis como el metimazol, tienen como uno de sus eventos adversos la neutropenia. Si bien la misma es de baja frecuencia (0.1 – 1%), pueden conducir a infecciones graves con una mortalidad que llega al 4%. El mecanismo patogénico no está claro, se plantean una serie de alteraciones inmunológicas. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del medicamento y el tratamiento del proceso infeccioso. Se presentan dos casos clínicos que se manifiestan una con una infección de piel y partes blandas, y la otra con una neumopatía aguda comunitaria, constatándose una neutropenia febril severa que se vincula al uso de metimazol.

**Palabras clave:** metimazol, neutropenia febril

**Abstract:** Synthetic antithyroid drugs us methimazole have neutropenia as one of their adverse events. Although it is of low frequency (0.1 – 1%), it can lead to serious infections with a mortality rate of up to 4%. The pathogenic mechanism is not clear, a series of immunological alterations are proposed. The treatment consists of the immediate suspension of the medication and the treatment of the infectious process. Two clinical cases are presented that manifest one with a skin and soft tissue infection, and the other with an acute community lung disease, confirming a severe febrile neutropenia that is linked to the use of methimazole.

**Key words:** methimazole, febrile neutropenia

**Resumo:** Drogas antitireoidianas sintéticas como metimazol, têm a neutropenia como um de seus eventos adversos. Embora seja de baixa frequência (0,1 – 1%), pode levar a infecções graves com taxa de mortalidade de até 4%. O mecanismo patogênico não está claro, uma série de alterações imunológicas são propostas. O tratamento consiste na suspensão imediata da medicação e no tratamento do processo infeccioso. São apresentados dois casos clínicos que manifestam um com infecção de pele e tecidos moles e outro com doença pulmonar comunitária aguda, confirmando uma neutropenia febril grave associada ao uso de metimazol.

**Palavras-chave:** metimazol, neutropenia febril

**Recibido:** 22/01/2021 - **Aceptado:** 08/02/2022

Clínica Médica 2. Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR). Hospital Pasteur. Administración Servicios de Salud del Estado (ASSE). Uruguay.

Correspondencia. E-mail: [draperendones@adinet.com.uy](mailto:draperendones@adinet.com.uy)

## Introducción

Los medicamentos antitiroideos de síntesis son uno de los pilares terapéuticos en el tratamiento del hipertiroidismo, el metimazol es uno de los más utilizados en Latinoamérica y en nuestro país. Dentro de sus eventos adversos (EA) y reacción adversa al medicamento (RAM) se destaca la neutropenia.

Ésta, se define como un número absoluto de neutrófilos en sangre periférica menor de 1.500 cel./mm<sup>3</sup>. Por su grado de intensidad se puede clasificar en leve (1.000-1.500), donde es poco probable que aparezcan síntomas infecciosos, moderada (500-1.000), en la que aumenta el riesgo de padecer infecciones y grave (< 500), en la que el riesgo de padecer infecciones severas es alto. Valores menores de 200 cel./mm<sup>3</sup> se denominan agranulocitosis. <sup>(1,2)</sup>

La prevalencia de esta afección, es del 0.1 – 1% de los pacientes tratados con metimazol, si bien el mismo no es frecuente, sus consecuencias si lo son, ya que puede conducir a una infección grave, con tasas de mortalidad del 4%. <sup>(1,3-5)</sup>

El mecanismo patogénico de esta reacción no es claro, se plantea una serie de alteraciones inmunológicas o toxicidad directa. <sup>(1,5)</sup>

El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del medicamento, la cobertura con medicamentos anti-infecciosos guiados por la severidad de la neutropenia, los posibles agentes infecciosos planteados, apoyados en protocolos institucionales.

El objetivo del presente artículo es presentar dos casos clínicos de pacientes que bajo tratamiento con metimazol, se presentan con una infección de piel y partes blandas y una neumopatía aguda comunitaria, comprobándose una neutropenia febril, considerándose una RAM probable. Se revisa la literatura.

## Caso clínico 1

Mujer, 41 años. Hipertiroidismo primario por Enfermedad de Graves Basedow, de 9 años de evolución sin tratamiento. En abril del 2017 consultó en el servicio de emergencia, se realizó diagnóstico de crisis tirotóxica y se inició metimazol dosis carga 100 mg, seguida de 30 mg/día.

A los 15 días re-consulta por cuadro de 48 hs de evolución caracterizado por lesiones cutáneas, generalizadas con predominio en los miembros inferiores y en la cara anterior del tórax, ulceradas, indoloras, no pruriginosas, secas, no descamativas, agregando fiebre de 39 °C, Niega síntomas sugestivos de compromiso cardio-respiratorio, digestivo, genito-urinario o neurológico.

Examen físico: paciente lucida, febril 38,7 °C axilar, eupneica. IMC 20 kg/m<sup>2</sup>, bien hidratada y perfundida. Piel y mucosas normocoloreadas. En miembros inferiores y tronco se observaban múltiples lesiones, la de mayor tamaño de 3 cm de diámetro mayor sobrelevadas, con reborde edematoso ulcerada con costra necrótica, de fondo fibroso, no dolorosas, en diferentes estadios evolutivos. En el cuello se palpaba bocio grado II. Al examen cardiovascular se constataba ritmo regular de 115 ciclos por minuto, silencios libres. El resto del examen era normal.

Hemograma: hemoglobina 12.5 gr/dl, hematocrito 34%, glóbulos blancos 2300cel/mm<sup>3</sup>: linfocitos 1350 cel./mm<sup>3</sup> y neutrófilos 50 cel./mm<sup>3</sup>, plaquetas 250.000 cel/mm<sup>3</sup>. Proteína C reactiva (PCR) 136 mg/l.

Funcional y enzimograma hepático, azoemia, creatininemia, ionograma, crisis tenían valores normales. Serología para virus hepatitis B, virus hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana negativos.

Se realizó diagnóstico de infección piel y partes blandas, en una paciente con una neutropenia severa secundaria al uso de metimazol.

Se plantearon gérmenes como *Streptococcus betahemolíticos* y *Staphylococcus aureus* principales agentes causales de infecciones de piel y partes blandas. Por ser una paciente con una neutropenia febril severa se planteó la posibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*.

Se realizó ronda bacteriológica con hemocultivos y urocultivo sin desarrollo, el cultivo de piel desarrolló *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.

La tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis no mostró colecciones y el ecocardiograma transesofágico fue normal.

Se inició tratamiento empírico de acuerdo al protocolo de la institución en ese momento con vancomicina, ceftazidime, aciclovir y fluconazol.

Se suspendió en forma inmediata el metimazol que venía recibiendo la paciente; y se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a razón de 30 millones de unidades (0.6 mg/ml) subcutáneo día durante 3 días.

A las 72 hs del ingreso la paciente se presentaba en apirexia, con buena evolución de las lesiones cutáneas. El hemograma de control tenía glóbulos blancos 11.000 cel/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 8.350 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 2.750 cel/mm<sup>3</sup>).

Visto los resultados de los cultivos, la buena evolución clínica y de laboratorio, se decalaron los antibióticos a cefradina intravenosa, suspendiéndose los otros fármacos anti-infecciosos que se estaban administrando.

El perfil tiroideo de la paciente mostró una TSH: 1,75 ug/ml T3 2,5 pg/ml T4 libre 0,51 ng/ml dentro de valores normales, al alta se derivó al servicio de endocrinología para coordinar tratamiento con radio-iodo.

## Caso clínico 2

Mujer, 39 años. En noviembre 2021 se realizó diagnóstico de hipertiroidismo y se inició tratamiento con propranolol 80 mg/día y metimazol 30 mg/día. Consulta en enero 2022 por cuadro de tos y expectoración mucopurulenta de 3 días de evolución, acompañada de fiebre de 39°C. Negaba disnea o dolor torácico. El tránsito urinario y digestivo era normal.

Examen físico: paciente lucida, febril 38,2 °C axilar, adelgazada, bien hidratada y perfundida. Piel y mucosas normocoloreadas. Sin lesiones mucosas o cutáneas. Al examen pleuropulmonar se encontraba eupneica, saturación de oxígeno 99% ventilando al aire, se auscultaban estertores subcrepitantes escasos bilaterales. El resto del examen era normal.

Hemograma: hemoglobina 10.8 gr/dl, hematocrito 30%, glóbulos blancos 1200cel/mm<sup>3</sup>: linfocitos 1180 cel/mm<sup>3</sup> y neutrófilos 0 cel/mm<sup>3</sup>, plaquetas 310.000 cel/mm<sup>3</sup>. Proteína C reactiva (PCR) 96 mg/l.

Funcional y enzimograma hepático, azoemia, creatininemia, ionograma, crisis tenían valores normales. Serología para virus hepatitis B, virus hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana fueron negativos.

Tomografía computarizada de tórax mostró pequeña área de consolidación parenquimatosa pulmonar a nivel del segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo.

Se realizó diagnóstico de neumopatía aguda comunitaria izquierda, en paciente con una neutropenia severa secundaria al metimazol.

PCR para detección de virus SARS-CoV2 que fue negativo.

Por ser una paciente con una neutropenia febril severa además de los gérmenes bacterianos frecuentes en infecciones respiratorias como *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*, se plantearon gérmenes no habituales como *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*; asimismo se planteó la posibilidad de *Pneumocisti carinii* y hongos del tipo *Aspergillus* y *Candida spp*

Se realizó ronda bacteriológica con hemocultivos y urocultivo sin desarrollo, hisopado nasofaríngeo desarrolló *S. aureus* meticilino sensible.

Se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronquiolo-alveolar, el estudio bacteriológico mostró en el directo cocos gram positivos en cadena, y el cultivo desarrolló microbiota habitual del tracto respiratorio superior. El estudio micológico directo y cultivo fue negativo. La técnica de GenXpert para diagnóstico de bacilo de Koch fue negativo, al igual que la baciloscopía, el estudio de inmunofluorescencia directa para *Pneumocisti carinii* fue negativa y el estudio de galactomano en busca de *Aspergillus* fue negativo.

La tomografía axial computarizada de cuello, abdomen y pelvis no mostró colecciones y el ecocardiograma trans-torácico fue normal.

Se inició tratamiento empírico de acuerdo al protocolo de la institución con piperacilina tazobactam y fluconazol.

Se suspendió en forma inmediata el metimazol que venía recibiendo la paciente; y se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a razón de 30 millones de unidades (0.6 mg/ml) subcutáneo día durante 5 días.

La paciente se mantuvo febril hasta el 5to día de la internación, siempre se presentó eupneica, con saturación de oxígeno ventilando al aire superior a 97% y sin hallazgos a la auscultación pleuropulmonar.

Hasta el 5to día mantuvo la agranulocitosis, al 7mo día tenía glóbulos blancos 5.000 cel/mm<sup>3</sup>: neutrófilos 1.250 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 3.550 cel/mm<sup>3</sup>; y al 9no día se constató glóbulos blancos 9.300 cel/mm<sup>3</sup>: neutrófilos 5.450 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 3.250 cel/mm<sup>3</sup>.

Se completó tratamiento antibiótico durante 10 días, suspendiéndose los antimicóticos con los resultados de los cultivos.

El perfil tiroideo de la paciente mostró una TSH: 0,1 ug/ml (por debajo de valores normales) T4 libre 4,29 ng/ml (dentro de valores normales), en consulta con endocrinología se coordinó tratamiento con radio-iodo previo al alta hospitalaria.

## Discusión

Las neutropenias farmacológicas son la segunda causa de neutropenia, luego de las neutropenias vinculadas a enfermedades hemato-oncológicas.

La vinculación de la neutropenia con un medicamento, puede ir desde un evento adverso (EA) del mismo, a una reacción adversa al medicamento (RAM). Este concepto implica asociar al EA la relación de causalidad con el medicamento. <sup>(6)</sup>

En la tabla 1 se presenta el algoritmo de Karch y Lasagna que es uno de los más utilizados para establecer una RAM. <sup>(6)</sup>

Criterio	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Si	Si	si	si
Respuesta al medicamento conocida	Si	Si	si	si
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	no	si	no
Mejora al retirar el medicamento	Si	si	si o no	si o no
Reaparece al introducirlo	Si	¿?	¿?	¿?

**Tabla 1:** Evaluación de causalidad de neutropenia por metimazol según el algoritmo de Karch y Lasagna. Tomado de Vomero et al. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020 <sup>(6)</sup>

Nuestras pacientes cuentan con la secuencia temporal, es conocida la existencia de neutropenia en los pacientes tratados con metimazol, no existe como vimos en el análisis de los casos clínicos otra explicación para la neutropenia que presentaban y mejoró la misma al retirar el medicamento. No se considera ético plantear la re-introducción del medicamento para demostrar la re-aparición de la neutropenia, por lo tanto al planteamos estos casos como una neutropenia probable al uso de metimazol.

El primer caso de neutropenia inducida por medicamentos antitiroideos fue descrito en 1952 por Bartels y Sjogren. <sup>(1)</sup>

La misma puede presentarse desde unos pocos días a meses de iniciado el tratamiento, siendo el mayor riesgo dentro de las primeras 12 semanas del mismo. <sup>(3,4,6,7)</sup>

En general, aparece sin previo aviso, por lo que no se aconseja la realización de hemogramas de control una vez iniciado el tratamiento con este medicamento.

Nakamura et al analizaron 754 pacientes con agranulocitosis recolectados durante 30 años, encontrando como factores favorecedores del EA el sexo femenino y la edad mayor a 40 años. <sup>(3)</sup>

Si bien el fenómeno no es dosis dependiente, existen reportes que asocian la presencia de neutropenia grave en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a 20 mg/día o que recibieron altas dosis de inicio. <sup>(3,4)</sup>

Nuestras dos pacientes cumplen con todos los criterios favorecedores: sexo, edad y la dosis administrada.



Los mecanismos patogénicos por los cuales los medicamentos antitiroideos inducen neutropenia, aún no han sido bien establecidos.

Se han postulado dos mecanismos:

- 8) la toxicidad directa sobre los neutrófilos: algunas drogas tienen el potencial de ser oxidado a metabolitos reactivos, que destruyen directamente los neutrófilos. La acumulación de antitiroideos de síntesis dentro de los neutrófilos apoya esta hipótesis. <sup>(1)</sup>
- 9) mecanismos inmunes asociados a IgE: se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra los granulocitos y linfocitos sensibilizados con la ingesta de este medicamento. <sup>(3,4,8)</sup>

Se han realizado estudios genéticos en los que se ha podido determinar que los pacientes con enfermedad de Graves portadores del alelo HLA DRB1\*08032 podrían presentar una prevalencia mayor de esta afección. <sup>(4,9)</sup>

Una vez realizado el diagnóstico de neutropenia febril, uno de los puntos más importantes a definir es la severidad de la misma, ya que de esto dependerá el riesgo del paciente y la conducta a seguir.

Una de los sistemas pronósticos validados es el de MASCC con una sensibilidad del 70% y un valor predictivo positivo del 98% para identificar pacientes de bajo riesgo. <sup>(10)</sup> Tabla 2.

Los pacientes de bajo riesgo ( $\geq 21$  puntos) pueden ser tratados en forma ambulatoria o en internación domiciliaria visto que la tasa de complicaciones es del 6% y la mortalidad del 1%, mientras que los pacientes de alto riesgo ( $\leq 15$  puntos) deben ser hospitalizados. <sup>(10-12)</sup>

Criterio	Puntaje
Severidad de la enfermedad	5
- Ausencia de síntomas o síntomas leves	3
- Síntomas moderados	
Ausencia de hipotensión arterial	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o hematológico sin infección fúngica activa	4
Paciente ambulatorio	3
Ausencia de deshidratación	3
Edad menor de 60 años	2

**Tabla 2:** MASCC- score severidad de la neutropenia febril. Bajo riesgo  $\geq 21$  puntos. Alto riesgo  $\leq 15$  puntos

En la tabla 3 se presentan otros factores predictores independientes de complicaciones que se deben tomar en cuenta y que clasifican al paciente de alto riesgo. <sup>(12)</sup>

Criterios
Neutropenia severa $< 100$ cel/mm <sup>3</sup> durante 7 días
Insuficiencia hepática con transaminasas $> 5$ veces valor normal
Insuficiencia renal (creatinina $< 30$ ml/min)
Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución
Síntomas digestivos como diarrea severa, náuseas o vómitos
Alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental
Aparición de nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia

**Tabla 3:** Predictores independientes de alto riesgo.

Ninguna de los casos clínicos analizados presentaba criterios de severidad – ya sea por la clasificación MASCC o la presencia de factores independientes, ambas pacientes se presentaban con 20 puntos.

En ambos casos la decisión de internación hospitalaria surge por la extensión del proceso infeccioso que presentaban y la severidad de la neutropenia.

Como ya fue planteado, las complicaciones infecciosas son la consecuencia de esta neutropenia. La mayoría de las infecciones son debidas a la microflora endógena y los sitios

más frecuentes de infección son el aparato respiratorio, urinario y digestivo, además de piel y partes blandas.

Es necesario por tanto realizar una ronda bacteriológica completa, incluyendo hemocultivo, urocultivo, cultivo de lesiones piel y mucosas, así como coprocultivos. Los hemocultivos son positivos en un 10%-25% de los casos y en su mayoría son en contexto de neutropenia profunda y prolongada (más de 7 días).<sup>(12)</sup>

40-60% de los pacientes asocian infección oculta por lo que deben además realizarse tomografías de tórax-abdomen-pelvis y ecocardiograma para descartar procesos colectados y endocarditis infecciosa.<sup>(10)</sup>

En la tabla 4 se presentan los agentes infecciosos bacterianos más frecuentes<sup>(3)</sup>

Patógenos gram positivos	Patógenos gram negativos
Staphylococcus coagulasa negativo	Escherichia coli
Staphylococcus aureus (incluida resistencia a meticilinas)	Klebsiella especies
Enterococcus especies (incluida resistente a vancomicina)	Enterobacter especies
Streptococcus viridans grupo	Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae	Citrobacter especies
Streptococcus pyogenes	Acinetobacter especies
	Stenotrophomonas matophilia

Tabla 4: Agentes bacterianos más frecuentes

Las infecciones fúngicas invasivas tienden a producirse más tardíamente en el curso de la neutropenia que las infecciones bacterianas representando un 2 -10%, la proporción se incrementa hasta un 30% cuando la neutropenia prolongada. En el 80-90% de los casos son causadas por Candida spp.<sup>(12)</sup>

Las reactivaciones de virus herpes simple y varicela-zoster se observan en los pacientes con cuadros graves. Los virus respiratorios Virus Sincicial Respiratorio, Influenza, Parainfluenza y adenovirus afectan esporádicamente a estos pacientes y tienen distribución estacional.<sup>(12)</sup>

La paciente del caso clínico 1 se presentó con una infección de piel y partes blandas. Se plantearon los agentes más frecuentes de ésta. Clínicamente no tenían elementos sugestivos de la presencia de pseudomona como es el compromiso de mucosas con una lesión ulcerada que contiene una placa necrótica grisácea.

La paciente del caso clínico 2 se presentó con una neumopatía aguda comunitaria. Además de los gérmenes bacterianos más frecuentes, se plantearon gérmenes bacterianos no habituales, así como pneumocitosis y hongos dado lo severa de su neutropenia.

La elección del antibiótico inicial debe estar guiada por la historia clínica del paciente, alergias, síntomas, signos, antibióticos recientemente recibidos, ajustándose a los resultados de los cultivos, y el conocimiento de los patrones de susceptibilidad de los patógenos locales. En los pacientes de alto riesgo, el uso de fármacos anti-infecciosos debe ser precoz (inicio antes de 1 hora), empírico e intravenoso.<sup>(10)</sup>

El tratamiento antibiótico de primera línea debe incluir fármacos betalactámicos – antipseudomona.<sup>(10,13)</sup> Es discutido si debe incluirse desde el inicio terapia antifúngica y antiviral empírica. Sin duda ésta debe realizarse en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, uso previo de corticoides a altas dosis y neutropenia prolongada.<sup>(10,12)</sup>

En nuestros pacientes seguimos el protocolo institucional de acuerdo a las pautas del comité de infecciones que sin duda ha variado según la flora local. En ambos casos se decaló el tratamiento de acuerdo a los hallazgos.

A diferencia de lo que ocurre en otras causas de neutropenia, en estos pacientes el beneficio de los fármacos estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) es discutido.<sup>(8)</sup>

En un estudio retrospectivo realizado en Asia sobre 30.798 pacientes con enfermedad de Graves, encontró que el uso de G-CSF acortó el tiempo de recuperación de los neutrófilos de > 100 cel/mm<sup>3</sup> de 9,2 a 5,5 días (p < 0,01).<sup>(4,8)</sup>

Otros estudios con menor número de pacientes, han confirmado estos hallazgos, reportando que reducen el tiempo de recuperación hematológica en los pacientes asintomáticos ( $2,3 \pm 1,9$  días vs  $5.4 \pm 4.3$  días) y disminuyen el tiempo de internación<sup>(8)</sup>

Fukata et al llevaron a cabo un estudio prospectivo aleatorizado sobre el uso de G-CSF y no encontraron ningún beneficio en el tiempo de recuperación en pacientes con neutropenia severa y agranulocitosis. Los autores plantean como posible explicación la dosis de G-CSF utilizadas y que eran pacientes muy graves.<sup>(1)</sup>

En nuestros pacientes se consideró en conjunto con hematólogo el uso de G-CSF en dosis habituales.

Una de las características de la neutropenia inducida por metimazol es su carácter reversible con la suspensión del fármaco, por lo que éste debe ser el primer gesto terapéutico.<sup>(3,13)</sup> El promedio entre los primeros síntomas y la normalización del número de neutrófilos es de  $13 \pm 7$  días.<sup>(3,6)</sup>

La evolución de nuestros pacientes fue a la mejoría, la paciente del caso clínico 1 presentó una mejoría ostensible a las 72 hs del tratamiento, mientras que la paciente del caso clínico 2 tuvo una recuperación más lenta con mejoría recién a partir del 7<sup>mo</sup> día, en ambos casos dentro de los plazos reconocidos.

En cuanto al tratamiento posterior del hipertiroidismo, no es posible el uso de otro antitiroideo de síntesis, la reactividad cruzada entre el metimazol y el propiltiouracilo para inducir neutropenia está bien documentada, por lo que se debe plantear el tratamiento con cirugía o radio-iodo<sup>(1,14, 15)</sup> tal cuál fue planteado en ambas pacientes.

## Conclusiones

La neutropenia inducida por anti tiroideos es poco frecuente por lo que no está recomendada la realización sistemática de hemogramas de control, pero dada la morbi-mortalidad debe de ser sospechada en pacientes que recibiendo este tratamiento y se presentan con fiebre.

El efecto de la tionamidas que induce neutropenia es idiosincrático, es claro que la primera medida terapéutica es la suspensión de su administración, y es recomendable en la evolución aplicar el I tratamiento definitivo sobre la glándula tiroides.

El incremento en el número de neutrófilos debe de esperarse a las 48 hs de haber suspendido el fármaco responsable, la aplicación de fármacos estimulantes de colonias granulocíticas acorta el tiempo hospitalario

## Bibliografía

- 1- Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017 Mar;17(1):91-96. doi: 10.1007/s40268-017-0172-1.
- 2- Foz M. Enfermedades del tiroides. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. 11.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Doyma, 1998; pp. 1997-2048.
- 3- Rocca Nación J, Valdivia Carpio H, Arbañil Huaman H, Loayza Urcia N. Agranulocitosis inducida por metimazol: a propósito de tres casos. *Rev peru endocrinol metab*. 2002; 5 (1-2) : 79-83.
- 4- Maestre Serrano R, Cucunubá-Toloza A, Díaz-Hernández A, Estrada-Redondo C, Silva-Sanchez O. Neutropenia febril asociada a la ingesta de metimazol: reporte de caso *Rev cuba hematol inmunol hemoter*. 2019; 35 (1).
- 5- Helard MH , Miguel PV. Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered*. 2013; 24:109-113.
- 6- Vomero A, Garafoni F, Fabbiani S, Speranza N, Schelotto M, Díaz V et al. Agranulocitosis inducida por metimazol en una adolescente que presenta diabetes tipo 1 e hipertiroidismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11.
- 7- Tsuboi K, Ueshiba H, Shimojo M, Ishikawa M, Watanabe N, Nagasawa K, et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease. *Endocr J*. 2007; 54:39-43.
- 8- Bukhari S, Khan M, Kumar N, Mohan V. Increased risk for thionamide-induced agranulocytosis in elderly patients: a case presentation and literature review. *BMJ Case Rep*. 2017 Jul 17;2017:bcr2017220924. doi: 10.1136/bcr-2017-220924.

- 9- Espinosa J. Caso Clínico: agranulocitosis inducida por metimazol en una paciente con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow. *Acta méd. peru.* 2003; 20(1): 35-39.
- 10- Sánchez C, Pacella J. Manejo de neutropenia febril en emergencia[Intenet]. Hospital de Clínicas: Montevideo, 2016 [citado 03/01/2022] Disponible: [https://www.hematologia.hc.edu.uy/images/Manejo\\_de\\_Neutropenia\\_Febril\\_en\\_Emergencia11\\_1.pdf](https://www.hematologia.hc.edu.uy/images/Manejo_de_Neutropenia_Febril_en_Emergencia11_1.pdf)
- 11- Molineri AI, Signorini ML, Tarabla HD. Conocimiento de las vías de transmisión de las zoonosis y de las especies afectadas entre los trabajadores rurales. *Rev Argent Microbiol.* 2014;46(1):7-13.. doi: 10.1016/S0325-7541(14)70041-0.
- 12- Rivas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gac mex oncol.* 2016;15(4):212-221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.005>
- 13- García S, Perez M. Agranulocitosis por antitiroideos: a propósito de 4 casos. *Farm Hosp.* 1998; 22 (4): 213-215.
- 14- Dai WX, Zhang JD, Zhan SW, Xu BZ, Jin H, Yao Y, et al. Retrospective analysis of 18 cases of Antithyroid drug (ATD): induced agranulocytosis. *Endocr J.* 2002; 49:29-33.
- 15- Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):E49-53. doi: 10.1210/jc.2011-2221.

### Aportes de cada autor al artículo

**Augusto Baccelli:** Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

**Valentina Sugo:** Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

**Mercedes Perendones:** Concepto y diseño del trabajo, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito.

## FE DE ERRATAS

En la edición anterior Volumen 6 (3) 2021 en el artículo de revisión **Antidiabéticos en Insuficiencia Cardíaca** (DOI: 10.26445/06.03.1) se cometió el siguiente error:

<b>Error</b>	<b>Dice</b>	<b>Debe decir</b>
Página 16, tabla 2. Dapaglifozina	efecto neutro	efecto beneficioso

# TRELEGY ELLIPTA

furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol



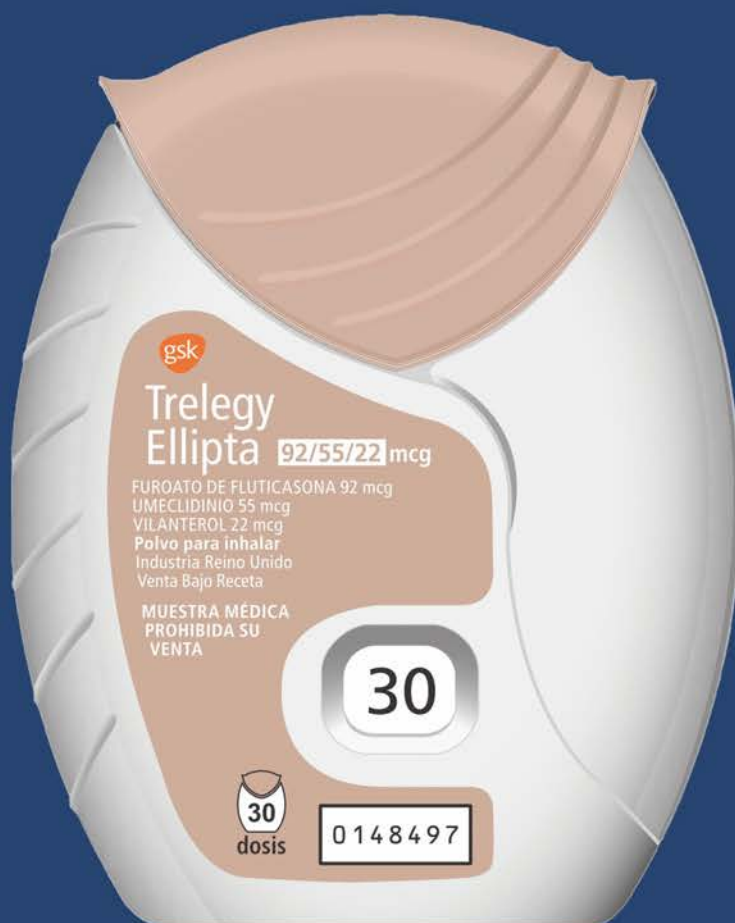
Son las cosas que hace hoy  
por sus pacientes con **Epoc**

*las que marcan  
una gran diferencia  
mañana.*

Escanee el  
código QR



Y conozca todo sobre  
**Trelegy Ellipta.**







La seguridad y la protección de la única fórmula de Rivaroxabán original, la que Ud. y sus pacientes conocen y en la que confían: Xarelto®.

**>300.000**  
pacientes



**130.000**  
En estudios de Fase 3

**80.000**  
En estudios prospectivos no intervencionistas

**110.000**  
En registros prospectivos

**92 millones**  
de pacientes recibieron Xarelto® en todo el mundo desde 2008 y siguen aumentando cada día\*



**Nuestra inversión en investigación**  
contribuye al conocimiento clínico colectivo sobre la anticoagulación con ACODs



Bayer, 120 años investigando y desarrollando productos innovadores



Molécula original fabricada en Alemania



**Xarelto®**  
rivaroxaban

(\*) (IQVIA MIDAS Database Quarterly Sales Q2 2021)



# Dirox<sup>®</sup>

Producto Original

**ÚNICO**  
respaldado con  
estudios científicos<sup>1-4</sup>



**UNA CÁPSULA**



Antes del desayuno

**Presentación:**  
Envases x 30 cápsulas.

1. Wei Wei, et al. A multicenter, double blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis. <http://arthritis-research.com/content/11/6/R180>.
2. James P Lugo, et al. Undenatured type II collagen (UC-II<sup>®</sup>) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. <http://www.jssn.com/content/10/1/48>.
3. James P Lugo, et al. Efficacy and tolerability of undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition Journal (2016) 15:14.
4. David C, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. Int. J. Med. Sci. 2009, 6.

## Normas actualizadas para el envío y aceptación de trabajos (Enero 2022)

### Secciones.

En Revista Uruguaya de Medicina Interna se realizan las siguientes publicaciones:

**Revisiones:** se trata de revisiones sistemáticas y actualizadas sobre aspectos clínicos, diagnósticos o terapéuticos. Se valora la experiencia de los autores en el tema revisado. Presentarán una introducción que contenga el objetivo y la metodología usada para realizar la revisión, posteriormente el cuerpo de la misma, finalizando con la bibliografía utilizada.

**Casos clínicos:** se trata de reportes sobre casos clínicos ya sea de enfermedades excepcionales o comunes que por algún hecho no habitual sea digna de compartir. Presentarán una introducción, el objetivo de la presentación de los casos clínicos, el reporte de los mismos, la discusión y comentarios que surgen de éstos, finalizando con la bibliografía utilizada. Se recuerda que de contener imágenes las mismas no deben identificar el caso clínico.

**Trabajos originales:** se trata de informes sobre investigaciones clínicas o básicas originales. Presentarán los siguientes ítems:

1. Introducción – consiste en una breve revisión de los trabajos previos relacionados con el tema por investigar
2. Objetivos de la investigación actual
3. Metodología- con datos sobre descripción del diseño, población y criterios de selección de ésta, intervención realizada, análisis estadístico efectuado. La información consignada debe permitir a otros investigadores reproducir el experimento en detalle.
4. Resultados - se presentarán en forma clara, como texto, gráficos y/o tablas
5. Discusión- debe ser una síntesis de la confrontación de los datos obtenidos en el estudio con respecto a la literatura científica relevante, que, además, interprete las similitudes o los contrastes encontrados. Debe incluir un análisis de los alcances de sus hallazgos y sus limitaciones
6. Conclusiones – se indicarán los hallazgos más relevantes, es decir, aquellos que constituyan un aporte
7. Agradecimientos
8. Bibliografía consultada.

**Cartas al editor:** se trata de breves comunicaciones sobre notas clínicas, comunicaciones preliminares, comunicaciones en relación a trabajos ya publicados.

**Editorial:** se trata de un documento escrito por el Comité Editorial o un invitado con información sobre el dominio temático de la revista.

### Recepción de manuscritos

Los trabajos se reciben exclusivamente por correo electrónico a:  
revistauruguayamedicinainterna@gmail.com

Ésta será la vía de comunicación entre el Consejo Editorial y los autores de los manuscritos presentados. El autor de contacto recibirá un correo confirmando su recepción. Se considerará como fecha de recibido cuando se cuente con toda la documentación necesaria para el análisis del manuscrito enviado.

### Flujo editorial

Los trabajos recibidos serán evaluados por el Comité Editorial. Si los mismos cumplen con los requisitos de publicación y se consideran de interés para el público objetivo de la revista, se enviarán para ser arbitrados por profesionales idóneos designados por los antedichos. El arbitraje del trabajo será con la metodología de “doble ciego” y podrá ser valorado por uno o más pares, dependiendo de la complejidad y temática del mismo. Los trabajos aprobados por los árbitros serán revisados para la corrección de estilo y bibliográfica.

De esta triple evaluación surgirá:

- 1) la no aceptación
- 2) la aceptación del artículo sin modificaciones
- 3) la necesidad de realizar modificaciones por parte de los autores teniendo en cuenta las sugerencias realizadas.

A los autores le será devuelto el manuscrito con el informe final y en caso de la situación 3 contarán con un plazo de hasta 30 días calendario para su devolución con las correcciones planteadas o en su defecto una nota justificando la no realización de éstas. Una vez devuelto se verificará que se hayan realizado las correcciones indicadas por los pares evaluadores, el estilo y/o las referencias bibliográficas con el fin de iniciar el proceso de diagramación y diseño. Este es el momento de la fecha de aceptación del trabajo.

### **Manuscrito**

Se consideran partes integrantes de un manuscrito los siguientes ítems:

#### **1) Carta de presentación. La misma debe contener:**

- a) título del trabajo
- b) Ubicación sugerida dentro de las secciones que comprende la revista
- c) Declaración de que todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito
- d) Declaración que el artículo no está presentado simultáneamente en otros medios ni ha sido publicada previamente.
- e) Declaración que aceptan las normas de publicación de la Revista Uruguaya de Medicina Interna
- f) Declaración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las responsabilidades éticas. Esta carta de presentación debe contar con la firma de todos los autores.

#### **2) Autores. En hoja aparte e indicando el título del trabajo debe enviarse**

- a) Nombre completo de los autores en el orden en que aparecerá en la publicación
- b) Título de especialización y/o cargo académico de cada uno de ellos Institución donde se realizó el trabajo
- c) Si el trabajo ha sido financiado debe referirse el origen de la misma  
Autor de contacto: nombre – teléfono – correo electrónico
- d) Identificador ORCID de cada autor (<https://orcid.org/register>)
- e) Contribución de cada autor al artículo en cuestión (si posible cuantificar, poner el porcentaje). Indicar al lado del nombre del autor y entre paréntesis los ítems abajo indicados. A estos efectos recordamos que se considera autor, quién ha participado por lo menos en dos de los siguientes aspectos de una publicación:
  - Concepción y diseño del trabajo.
  - Recolección de datos o realización de los experimentos.
  - Análisis e interpretación de los datos o resultados.
  - Análisis estadísticos de los datos o resultados.
  - Redacción del manuscrito.
  - Revisión crítica del manuscrito.

**Texto.** Debe comenzar con el título del artículo, subtítulo cuando así corresponda, resumen y palabras clave (use de preferencia los términos mencionados en el Medical Subject Headings, del Index Medicus y no más de 5).

Todos los datos antes indicados deben estar en idioma español, inglés y portugués.

Posteriormente estará el cuerpo del artículo SIN DATOS que permitan identificar a los autores o centro donde se realizó el trabajo.

- No numere las páginas.
- No utilice llamadas, líneas o recuadros.
- No utilice ninguna herramienta automática como enumeración o viñetas.

**Abreviaturas.** Sólo se permitirán abreviaturas normalizadas. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá entre paréntesis precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

**Reproducción de imágenes:** En caso de tablas, gráficas o imágenes ya publicadas se deberá contar con autorización expresa del autor para su reproducción. En caso de estar publicadas previamente en fuentes que adopten la licencia Creative Commons cc-by alcanza con detallar específicamente su autor y sitio de publicación.

**Agradecimientos:** Cuando considere oportuno incluya en agradecimientos a aquellas personas o entidades que hayan colaborado en la realización del trabajo, pero que no cumplan los criterios de autoría. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos.

**Bibliografía:** La publicación de bibliografía deben seguir las normas de Vancouver (ver ejemplos más adelante). Deben estar entre paréntesis y en formato superíndice, no se puede usar la herramienta de referencias bibliográficas automáticas que tiene Word.

Esta información debe estar en letra CALIBRI 12, tamaño A4, espacio simple, formato .doc o .docx.

**Gráficos, imágenes y tablas:** Deben venir en el mismo texto, al finalizar el mismo. Correctamente identificado el sitio donde las mismas van. En el texto debe estar indicado y las mismas deben estar identificadas con el mismo número que el referido en el texto. Las imágenes deben estar en formato JPG o GIF. De preferencia de hasta 580 píxeles (pxl.) de ancho, máximo permitido 850 píxeles (pxl.) de ancho. Recuerde en caso de usar imágenes como tomografía, radiografías, etc que cuenten con el nombre del paciente, el mismo NO DEBE aparecer.

### Conflicto de interés

En todos los casos deberá realizarse la declaración de conflicto de interés. Existe conflicto de intereses, real o potencial, cuando un autor (o la institución a la que pertenece el autor) tiene relaciones personales o financieras que pueden influir de forma poco adecuada (sesgo) en sus acciones. Estas relaciones van desde aquellas cuyo potencial es insignificante hasta las que tienen suficiente potencial para influir sobre los juicios científicos. Las relaciones financieras (asesorías, propiedad de acciones, honorarios, informes y peritajes) son los conflictos de intereses más fáciles de detectar; sin embargo, puede producirse conflicto por otras razones como relaciones personales o rivalidad académica, entre otras causas.

### Sistema antiplagio

La Revista Uruguaya de Medicina Interna cuenta con sistema antiplagio (Similar Check) por lo que recordamos a los autores que es imperativo que los artículos sean de su propiedad intelectual en toda su extensión.

### Código de ética

En caso de ensayos clínicos controlados debe contener el número de identificación de registro en el Ministerio de Salud Pública. En caso de estudios epidemiológicos se debe referir la fecha y/o número de registro en que el comité de bioética de la institución dio el aval para él mismo.

Los trabajos que se envían para su evaluación deben haberse elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [<https://www.wma.net/policy/>]) y con animales de laboratorio.

### Consentimiento informado

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación. Los trabajos originales deben contar con el aval del comité de bioética de la institución donde se realiza el mismo. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir material (texto, tablas o figuras) publicados previamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

### Responsabilidad de los autores y colaboradores

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

### Normas de Vancouver: referencias bibliográficas

Requisitos de uniformidad. Estilo Vancouver. Consultas: <mailto:mnfontesg@gmail.com>  
[https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Numerar consecutivamente las citas de acuerdo al orden en que se menciona por primera vez en el texto (para enumerar no utilice las herramientas automáticas de viñetas y numeración). **No más de 40 citas bibliográficas.** Las referencias se identificarán mediante **números arábigos entre paréntesis y en superíndice**. Si son discontinuas separarlas con comas: <sup>(2,8,11,19)</sup> y las continuas con un guión <sup>(5-7)</sup>. Esta numeración será la que constará siempre en el artículo, vaya o no acompañada del nombre de los autores. Será un elemento de evaluación las referencias a **Bibliografía Nacional**. Se recomienda no citar “abstracts” “resúmenes”, observaciones no publicadas y “comunicaciones personales”. El autor debe verificar las referencias con las publicaciones originales. Tener en cuenta que se trata de una Revista Científica arbitrada, las referencias a sitios web deben tener respaldo institucional, no se pueden citar Blogs o páginas comerciales sin respaldo científico.

Las citas deben ser en el idioma original de la referencia, para idiomas de origen no latino citar en inglés utilizando corchetes, seguido de la abreviatura de la lengua original. Ejemplo: Chinese Society of Nuclear Medicine. [Current situation survey of national nuclear medicine of China in 2010]. Chin. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2010, 30, 428–429. (In Chinese).

#### 1) Artículo de revista:

Autor/es\*. Título del artículo. Abreviatura\*\* internacional de la revista. año; volumen (número\*\*\*): página inicial-final del artículo.

\*Si los autores fueran más de seis, se mencionan los **seis primeros** seguidos de la abreviatura et al.

\*\*Las abreviaturas internacionales de acuerdo al Index Medicus, pueden consultarse en Journals Database de PubMed. Revistas en español en BIREME Revistas Científicas en Salud. <http://portal.revistas.bvs.br/?lang=es%20>

\*\*\*El número y el mes es optativo si la revista dispone de una paginación continua a lo largo del volumen.

Incorporación opcional de número de identificación único de bases de datos en la referencia: La mayoría de bases de datos o documentos electrónicos incorpora un número de identificación unívoco en cada referencia (PubMed: PMID; Cochrane Library:CD;DOI), que pueden incorporarse a la referencia bibliográfica para su perfecta identificación.



## Ejemplos:

Autor individual: Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, Ferrucci L. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1174-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehi879

## Organización o equipo como autor:

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*; 2015.68(12): 1061-67.

## Autoría individual y corporativa:

Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Barbero P, Pingray V. Grupo de Trabajo RENAC. Estudio de prevalencia y letalidad neonatal en pacientes con anomalías congénitas seleccionadas con datos del Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*; 2015 113(4): 295-302.

## Artículos sin autor:

State of aggregation. *Nat Neurosci*. 2011;14:399.

## Artículo de revista en Internet:

Autor/es del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista [Internet]\* año [acceso: dd/mm/aaaa]\*\*; volumen (número): [Extensión/páginas]. Disponible en: dirección electrónica.

## Ejemplo:

Pippo A, Legnani M, Mérola V, Higginson JR, Silvariño R. Empiema epidural espinal: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de tres casos. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2015 [acceso: 16/04/2016] ; 31: 289-292. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902015000400009&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000400009&lng=es).

**2) Libros:**

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura: 2ª ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro Vol. 3. Ejemplos: Autor individual: Valiño J. *Nefrología : una mirada desde la medicina interna*. Montevideo: Cuadrado; 2012.

## Autor corporativo:

Se consignan en forma desarrollada.

Organización Mundial de la Salud. *Asbesto crisotilo*. Ginebra: OMS; 2015.

Director(es), compilador(es) como autor:

Nigro S, Amorín D. compiladores. *Conductas y trastornos alimentarios*. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. 271 p.

**3) Parte o capítulo de un libro:**

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Amorín, D. Aspectos preliminares para el abordaje psicológico de los trastornos de los comportamientos alimentarios. En: Nigro S, Amorín D. compiladores. *Conductas y trastornos alimentarios*. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. p. 13-63.

**4) Congresos, conferencias y reuniones:**

Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación/ponencia.

## Ejemplo:

Misa Jalda R. *Pancreatitis aguda: Relato oficial*. Congreso Uruguayo de Cirugía, 61. Montevideo; 2010

**5) Recursos electrónicos:**

CD-ROM

Autor/es. Título [CD-ROM]. Edición. Lugar: Editorial; año.

Ejemplo:

Crestanello Cánepa F, Perrier J, eds. El diagnóstico contemporáneo en cirugía general: principios y práctica [CD-ROM]. Montevideo: Arena, 2005.

**6) Monografía:**

Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [Internet]. Edición. Lugar de publicación: Editor; año [acceso: dd/mm/aaaa]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [online]. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990.[16/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>

**7) Sitio web:**

Autor/es. Título [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

Ejemplo:

Uruguay. Dirección Nacional de Salud. Ministerio de salud Pública [sede Web]. Montevideo: MSP; 2016 [actualizada el 18 de marzo de 2016; acceso 12/04/2016]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/minisite/direcci%C3%B3n-general-de-salud>

Parte de una página de un sitio o sede Web:

Título de la página [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización/revisión; fecha de acceso]. Título de la sección [número de páginas o pantallas]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Sociedad de Medicina Interna del Uruguay. Montevideo: SMIU; 2013 [actualizada el 18/03/2016; acceso: 12/04/2016]. Historia. Disponible en: <http://www.medicinainterna.org.uy/institucional/historia/>

**8) Base de datos en Internet:**

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]\*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo: PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 14/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

**Publicación**

La Revista Uruguaya de Medicina Interna es una revista de acceso abierto y adopta, además la licencia Atribución de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>), también conocida por cc-by. Esta licencia permite al usuario acceder, distribuir y crear obras derivadas, siempre que dé el crédito al autor.

La revista no tienen ningún tipo de cargo para los autores, esto es, no hay costos por envío de artículos para evaluar, ni por el procesamiento de los artículos, ni por suscripción, ni por cualquier otro motivo. Asimismo, el autor no recibirá regalías económicas, ni ningún otro tipo de compensación por la publicación.

La Rev Urug Med int tramita para cada artículo el DOI y revisa el antiplagio del mismo, sin costos para el autor del artículo.

La Revista subirá al portal SciELO el artículo ya pronto, siguiendo las normativas del mismo.

### Periodicidad

Períodos de publicación: marzo, julio y noviembre de cada año. El período promedio entre la recepción del artículo a su publicación es de 10 a 12 semanas

### Políticas de acceso y difusión.

La Sociedad de Medicina Interna del Uruguay y la Revista Uruguaya de Medicina Interna pueden divulgar los artículos por cualquier medio impreso o electrónico, incluido internet.

La revista suscribe al servicio SHERPA / RoMEO que muestra los derechos de autor y las políticas de autoarchivo de acceso abierto de las revistas científicas.

La Revista Uruguaya de Medicina Interna se encuentra integrada al Directorio Internacional de Revistas de acceso abierto DOAJ

### Responsabilidad del contenido.

El contenido de todos los artículos, opiniones o declaraciones expresadas en la Revista, reflejan los puntos de vista de los autores, son de responsabilidad exclusiva de los mismos y no representan la opinión oficial del Comité Editorial ni de la Directiva de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, a menos que se lo señale expresamente.

### Políticas de preservación digital

La Revista Uruguaya de Medicina Interna al integrar la colección de Scielo Uruguay adhiere al Programa LOCKSS Lots of Copies Keep Stuff Safe de la Stanford University.

Anualmente realizamos un respaldo en el servidor de la SUMI y en disco externo trimestralmente, de los archivos de cada número en formato pdf.

Permite la **interoperabilidad** con índices y bases de datos internacionales como SciELO (Scientific Electronic Library on Line).

Esta revista además se adhiere al **Comité Ético para Publicaciones** (COPE)