



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 89, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2023

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

- Streptococcus pyogenes: reemergiendo con renovada virulencia** ..... 100  
**Streptococcus pyogenes: re-emerging with renewed virulence**

DR. OSVALDO F. TEGLIA

### REPORTE DE CASOS / CASE REPORTS

- Síndrome de shock tóxico por streptococcus pyogenes. Presentación de un caso clínico** ..... 104  
**Streptococcus pyogenes toxic shock syndrome. Clinical case presentation**

GERMÁN C. SÁNCHEZ CARANICOLÍS, PAULA ESTEFANÍA KELLER, MARIELA CRISTINA BADARÓ

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL WORKS

- Espondilodiscitis en adultos mayores en un centro de atención de tercer nivel**..... 109  
**Spondylodiscitis in older adults in a tertiary care center**

MICAELA SANDOVAL GUGGIA, ANDRES TABORRO, PABLO IWANOW, LUCIA ANTUNES,  
 MICAELA MONTALDI, DANIELA GIL, OSVALDO TEGLIA

- Stafilococcus aureus: portación nasal, factores de riesgo y sensibilidad a los antimicrobianos de una población de estudiantes de medicina** ..... 117  
**Staphylococcus aureus: nasal carriage, risk factors and sensibility to antimicrobials in a population of medical students**

REVELLI L; BRANDOLISIO F; SÁEZ B; RODRÍGUEZ LANZA M; BERRÓN A; FAGGI C; MADOERY R;  
 GIMÉNEZ T; CÓRDOBA L; BULFONI M; CERUTTI C; PONESSA A; GAMBANDÉ T

\* (el índice continúa en página 98 y 99)

Indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Data Bases,  
 MedicLatina, Biomedical Reference Collection y  
 Emerging Sources Citation Index (ESCI)

SANTA FE 1798, S2000AUB ROSARIO, SANTA FE, ARGENTINA.



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 89, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2023

## COMITÉ EDITORIAL

### Director:

Dr. JAVIER CHIARPENELLO  
Jefe del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario de Rosario  
Miembro de la Sociedad Latinoamericana  
de Endocrinología Pediátrica  
Integrante del Comité de Expertos en Osteoporosis  
y Osteopatías Médicas de la Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

### Subdirector:

Dra. ANA LAURA BAELELLA  
Médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial de Centenario.  
Instructora de la Concurrencia de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario

### Miembros:

Dr. OSCAR BOTTASSO  
Director del Instituto de Inmunología,  
Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Rosario

Dr. LUIS PABLO CARDONNET  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Dr. GUILLERMO CARROLI  
Director Científico del Centro Rosarino  
de Estudios Perinatales  
(Centro Colaborador de la OMS)

Dr. ALEJANDRO GARCÍA  
Fellow del American College of Physicians (FACP)  
Miembro de Honor Extranjero de la Sociedad  
de Medicina Interna del Uruguay

Dr. EZEQUIEL M. PALMISANO  
Médico especialista en Cirugía General  
Co-Director Licenciatura en Instrumentación Quirúrgica, IUNIR

Dr. GUSTAVO PETRONI  
Director Médico  
Grupo Gamma, Rosario

Dra. MALÉN PIJOÁN  
Especialista Jerarquizada y Consultora Nacional en Urología  
(Sociedad Argentina de Urología)  
Especialista en Andrología

Dr. OSVALDO F. TEGLIA  
Prof. Adj. a Cargo. Enfermedades Infecciosas Facultad  
Ciencias Biomédicas. Universidad Austral Pilar. Bs. As.

### Secretario de Redacción:

Dr. ROBERTO PARODI  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

### Sede:

CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO  
Santa Fe 1798, (2000) Rosario, SF, Argentina  
Tel.: (0341) 421-0120 / Fax: (0341) 425-9089  
Correo electrónico: rmr@circulomedicorosario.org  
Web: www.circulomedicorosario.org

## JUNTA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Dr. JORGE CANNATA ANDÍA  
Profesor de Medicina, Universidad de Oviedo  
Instituto Reina Sofía de Investigación  
Hospital Universitario Central de Asturias, España

HUGO BESEDOVSKY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

ADRIANA DUSSO  
*Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism  
and Lipid Research; Washington University School of Medicine, St. Louis, EE. UU.*

INGRID M. LIBMAN, M.D., Ph.D.  
*Associate Professor, Pediatric Endocrinology and Diabetes  
Pittsburgh University;  
Investigadora, Children's Hospital,  
Pittsburgh (PA), USA*

Dr. JORGE LUIS A. MORALES-TORRES  
Jefe de la Clínica de Osteoporosis del Hospital Aranda de la Parra, México  
Miembro del Comité de Asesores Científicos de la *International Osteoporosis  
Foundation*

Dr. SANTIAGO PALACIOS  
Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España

ADRIANA DEL REY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

Dr. EDUARDO RUIZ CASTAÑÉ  
Director del Servicio de Andrología de la Fundación Puigvert  
Miembro del Comité Ejecutivo de la Academia Europea de Andrología

Dr. JOSÉ R. ZANCHETTA  
Profesor Titular en la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral;  
Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral  
Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina

Dr. RODOLFO REY  
Investigador Principal de CONICET y Director, Centro de Investigaciones  
Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de  
Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Profesor Adjunto de Biología  
Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires

[www.revistamedicaderosario.org](http://www.revistamedicaderosario.org)

La versión virtual de la Revista Médica de Rosario también  
es accesible desde el sitio del Círculo Médico de Rosario en Internet:

<<http://www.circulomedicorosario.org/>>

Están allí los contenidos desde el año 2008 hasta el presente.

Los artículos aparecen en formato pdf  
y pueden bajarse desde la página en forma gratuita.

El ISSN de la versión electrónica es 1851-2135

La Revista Médica de Rosario es el órgano científico del Círculo Médico de Rosario (Argentina) y de sus sociedades filiales; fue fundada en 1911. Aparecen 3 números por año. Es distribuida gratuitamente a los socios del CMR, y se envía además a instituciones médicas y bibliotecas nacionales y extranjeras; es también instrumento de canje de la Biblioteca del CMR. Aceptará para su publicación trabajos redactados en castellano, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la Medicina que puedan considerarse de utilidad e interés para la comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos uniformes para las publicaciones biomédicas y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones breves, Informes de casos, Editoriales, Cartas al Director, Comentarios bibliográficos, Miscelánea). Las Instrucciones para Autores aparecen en el 3er. número de cada año, y pueden consultarse en el sitio de la revista en Internet.

Esta Revista es una publicación de acceso abierto (*Open Access*). Puede visitarse en su página en Internet, a través del sitio del Círculo Médico de Rosario ([www.circulomedicorosario.org](http://www.circulomedicorosario.org)) o directamente por medio de la dirección URL de la revista. No se requiere código de acceso. Los artículos están en formato PDF y pueden ser bajados gratuitamente. Pueden ser citados y reproducidos total o parcialmente, con el único requisito de que se cite la fuente (apellido e iniciales del autor principal, seguidos de et al. si hay más de un autor, luego el título del artículo, el nombre abreviado de la publicación (Rev Med Rosario), seguido del volumen, paginación inicial-final, y año.

### COMISIÓN DIRECTIVA CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO PERÍODO 2024-2025



#### **Presidente**

Dr. GERMÁN GIACOSA

#### **Vicepresidente**

Dr. HÉCTOR RUIZ

#### **Secretario General**

SEBASTIÁN ANSALDI

#### **Tesorero**

Dr. PABLO G. WEISS

#### **Secretaria de Actas**

Dra. CHRISTIÁN LUPO

#### **Pro Secretario**

Dr. JOSÉ LUIS FEDELE

#### **Pro Tesorero**

Dr. JUAN B. GIGLI

#### **Vocales Titulares**

Dr. JAVIER CRISCI

Dr. MARCELO FAY

Dr. SERGIO GORODISCHER

Dr. GUSTAVO STAFFIERI

Dra. DÉBORAH SYLVESTRE BEGNIS

#### **Vocales Suplentes**

Dr. GABRIEL ARANALDE

Dra. MARIANA LAGRUTTA

Dr. MARCELO MONTRASI

Dr. MARCELO TATÁNGELO



## SOCIEDADES FILIALES DEL CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO

### SOCIEDADES

### PRESIDENTES

---

Sociedad de Cardiología	Dr. Luis Keller
Asociación de Cirugía	Dr. Gustavo Marcucci
Asociación de Cirugía Plástica	Dr. Juan José Galli
Sociedad de Colonoproctología	Dr. Juan Pablo Trucco
Asociación de Diag. x Imágenes	Dra. Leonor Eguren
Sociedad de Endocrinología	Dra. Estefanía Pustilnik
Sociedad de Flebología	Dr. Guillermo Diez
Sociedad de Gastroenterología	Dra. Vanesa Pigatto
Asociación de Hematología	Dr. Luis Cinara
Sociedad de Hipertensión Arterial	Dra. Melina Casado
Sociedad de Infectología	Dra. Daniela Gill
Asociación de Mastología	Dr. Javier Rodríguez Lucero
Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio	Dr. Marcelo Montrasi
Sociedad de Med. Física y Rehab.	Dr. Mauro Nicolás Guzzardo
Asociación de Medicina Interna	Dra. Mariana Lagrutta
Sociedad de Medicina Legal de Rosario	Dr. Felipe Abud
Asociación de Med. Transfusional	Dra. Alejandra Matteaccio
Asociación de Nefrología	Dr. Facundo Daminato
Sociedad de Neumonología	Dr. Daniel Buljubasich
Sociedad de Neurología y Neurocirugía	Dra. Carolina Mainella
Asociación de Obst. y Ginecología	Dra. Graciela Ortiz
Sociedad de Oftalmología	Dr. Gabriel Bercovich
Sociedad de Oncología	Dr. Cristian Micheri
Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología	Dr. Santiago Harte
Sociedad de O.R.L.	Dr. Héctor Ruiz
Asociación de Patología y Citopatología	Dra. Silvina Placente
Asociación de Psiquiatría	Dr. Hernán Klijnjan
Asociación de Reumatología	Dr. Juan Soldano
Asociación de Terapia Intensiva	Dra. Andrea Becherucci
Sociedad de Urología	Dr. Fernando Yaber
Asociación de Ultrasonografía	Dra. Soledad Palavecino
Asociación Rosarina de Endoscopia Digestiva	Dr. Pablo Alasino



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 89, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2023

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

- Streptococcus pyogenes: reemergiendo con renovada virulencia** ..... 100  
**Streptococcus pyogenes: re-emerging with renewed virulence**  
 DR. OSVALDO F. TEGLIA

### REPORTE DE CASOS / CASE REPORTS

- Síndrome de shock tóxico por streptococcus pyogenes. Presentación de un caso clínico** ..... 104  
**Streptococcus pyogenes toxic shock syndrome. Clinical case presentation**  
 GERMÁN C. SÁNCHEZ CARANICOLIS, PAULA ESTEFANÍA KELLER, MARIELA CRISTINA BADARÓ

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL WORKS

- Espondilodiscitis en adultos mayores en un centro de atención de tercer nivel**..... 109  
**Spondylodiscitis in older adults in a tertiary care center**  
 MICAELA SANDOVAL GUGGIA, ANDRES TABORRO, PABLO IWANOW, LUCIA ANTUNES,  
 MICAELA MONTALDI, DANIELA GIL, OSVALDO TEGLIA

- Stafilococcus aureus: portación nasal, factores de riesgo y sensibilidad a los antimicrobianos de una población de estudiantes de medicina** ..... 117  
**Staphylococcus aureus: nasal carriage, risk factors and sensibility to antimicrobials in a population of medical students**  
 REVELLI L; BRANDOLISIO F; SÁEZ B; RODRÍGUEZ LANZA M; BERRÓN A; FAGGI C; MADOERY R;  
 GIMÉNEZ T; CÓRDOBA L; BULFONI M; CERUTTI C; PONESSA A; GAMBANDÉ T

- Prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes embarazadas** ..... 125  
**Prevalence of vitamin D insufficiency in pregnant patients**  
 JAVIER CHIARPENELLO, CECILIA PÉREZ, ANA BAELLA, AGUSTINA RIVA, CAMILA PONCE DE LEÓN

---

<b>Caracterización epidemiológica de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que consultaron en un Hospital de la ciudad de Cali, Colombia</b> .....	133
<b><i>Epidemiological characterization of patients with diabetes mellitus type 2 who consulted in a Hospital in the city of Cali, Colombia</i></b>	

NATALI VALENTINA PAYARES, MÓNICA CHÁVES VIVAS, ANTONIO JOSÉ TASCÓN

<b>Trastornos mentales asociados al consumo de alcohol en estudiantes de medicina de una Universidad peruana</b> .....	143
<b><i>Mental Disorders associated with alcohol consumption in medical students of a peruvian University</i></b>	

CHRISTIAN R. AQUINO-CANCHARI, ALEXANDRA F. TAPIA-MAYTA, YAMILE N. YUPARI-YAURI,  
MARGARITA L. ÁLVAREZ-VILCHEZ, SANTIAGO A. CORTEZ-ORELLANA



## **STREPTOCOCCUS PYOGENES: REEMERGIENDO CON RENOVADA VIRULENCIA**

OSVALDO F. TEGLIA\*

El *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus beta Hemolitico* del grupo A); también llamado GAS por su siglas en inglés (Grup A Strep.) o *Strep. pyogenes*; es un germen responsable de una variedad de enfermedades infecciosas comunes en los seres humanos, particularmente no invasivas y de la vía aérea superior o la piel. **En los últimos años está íreemergiendo como una nueva amenaza para la salud publica mundial a través de sus formas invasivas.**

GAS es un coco gram-positivo, beta-hemolítico en cadenas, que habita en la faringe del ser humano y se transmite a través de las gotas que se expelen al hablar, toser, estornudar; desde personas enfermas o portadoras, y más raramente por contacto directo con heridas infectadas. **La inexistencia de una efectiva vacuna ha hecho de que las infecciones por GAS permanezcan imperturbables a lo largo del tiempo.** Estas incluyen faringoamigdalitis e infecciones de piel y tejidos blandos como impétigo, celulitis y escarlatina. *S. pyogenes* causa entre el 5 y el 30% de los casos de anginas en niños; particularmente entre los 5 y 15 años de edad.

**En ocasiones puede desencadenar infecciones invasivas graves.** Estas infecciones invasivas son la fascitis necrotizante y el síndrome de shock tóxico (TSS por sus

siglas en inglés; toxic shock syndrome o SST: síndrome de shock toxico estreptocócico).<sup>1,2</sup>

Tras una alerta emitida en diciembre de 2022 por un aumento de casos de infecciones estreptococcicas severas, el Ministerio de Salud de la Nación incorporo a *Strep. pyogenes* como evento de notificación obligatoria a nivel nacional. **Hasta el 6 de noviembre de 2023 se notificaron 487 infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en todo el país.**<sup>3</sup> 78 de las mismas fueron fatales; es decir el 16%. El 49,5% de los pacientes reportados tenían menos de 16 años, distribuyéndose el resto en todos los grupos de edad, en tanto el 38,5% de los casos fatales correspondieron a menores de 16 años.<sup>3</sup> En este contexto de aparente aumento de infecciones estreptococcicas severas, en octubre de 2023 se notificó un brote de escarlatina en una Institución educativa de nuestra ciudad, ninguno de los afectados requirió hospitalización y todos evolucionaron favorablemente.

El aumento de casos invasivos parece ostensible y genera incertidumbre en la población. Durante todo el 2022 hubo 75 infecciones severas por *Streptococcus pyogenes* en nuestro país, en tanto que entre los años 2017 y 2022 se notificaron 228 casos. A nivel mundial; dicho incremento; esta lejos de constituirse en una novedad.

\* Médico Especialista en Clínica Médica y Enfermedades Infecciosas. Profesor de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral.

E mail: oteglia\_ext@austral.edu.ar  
ofteglia@gmail.com

En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó sobre más casos de infecciones invasivas por *Strep. pyogenes* en Francia, Irlanda, Países Bajos, Suecia y Reino Unido, y existen reportes en la literatura que vienen predicando un crecimiento de infecciones invasivas por GAS desde hace ya varios años.

**Las causas de esta aparente amenaza aún deben dilucidarse y se sospechan varios factores que parecen ocasionarla.** Por un lado los confinamientos y el distanciamiento social por el COVID-19 (entre 2020 y 2022) redujeron las infecciones respiratorias en general y tal vez aminoraron la inmunidad contra *S. pyogenes* generando más susceptibles. **Algunos autores, hablan de la explosión global de nuevas variantes hipervirulentas de *Strep. pyogenes*.**<sup>4</sup>

Se estima la ocurrencia de 700 millones de infecciones por *Streptococcus* beta H. del Grupo A por año, entre las cuales 1.8 millones son infecciones severas, invasivas, **con una mortalidad asociada del 25% para fascitis necrotizante y el 36 % para el síndrome de shock tóxico estreptocócico.** Estas infecciones invasivas producen 500.000 muertes por año en todo el mundo; con un rango de incidencia de 2-3/100.000 habitantes por año; existiendo consenso de su incremento en años recientes.<sup>5</sup>

El principal factor de virulencia que posee esta bacteria es la proteína M, codificada por el gen emm. Esta proteína facilita la adhesión de la bacteria a las células del huésped e interfiere con la respuesta inmunológica, evadiendo su identificación por parte del complemento y así evitando la fagocitosis. También interviene en su patogenicidad la producción de piro exotoxinas; sobre todo A y B; y más recientemente se han identificado otro tipo de exotoxinas denominadas superantígenos estreptocócicos (SSA o SAB). **Todas estas sustancias activan directamente el sistema inmune, desencadenando la producción de citoquinas y muchas veces disparando de forma descontrolada la cascada inflamatoria que conduce al síndrome de shock tóxico.**<sup>6</sup>

El extremo N-terminal del gen emm es hipervariable. Las modificaciones que experimenta diferencian distintos subtipos de *Streptococcus pyogenes*, confiriéndole especificidad a múltiples linajes. **Algunos serotipos se distinguen por su asociación con formas clínicas invasivas.**<sup>6</sup>

A través de la secuenciación de los genes "emm" ha sido posible clasificar al *Strep. pyogenes* de acuerdo al tipo de proteína M que posee, identificándose "cien-

tos de tipos de proteínas M" diferentes y distintos polimorfismos del gen emm que originan además diversos subtipos.<sup>7,8</sup> Los distintos tipos y subtipos de proteína M (gen emm) se han correlacionado con diferentes grados de enfermedad estreptocócica. Las infecciones invasivas son causadas principalmente por los subtipos 1, 3, 12, 28, 81, 89, y 90,<sup>9</sup> siendo emm1 la más frecuentemente ligada al Síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico, Emm 28 a Sepsis Puerperal Estreptococcica, y emm 81 es más prevalente en hombres con infecciones severas de piel y partes blandas.<sup>7,9</sup> **La distribución de los tipos de emm descrita difiere significativamente entre enfermedad invasiva y no invasiva.**<sup>7</sup>

**Ciertas toxinas estreptococcicas producen una enfermedad exantemática generalizada que se conoce con el nombre de escarlatina o fiebre escarlata, referenciando el aspecto de la piel con un eritema intenso.** El resurgimiento de la escarlatina plantea también una nueva amenaza para la salud pública mundial. La capacidad del *Streptococcus pyogenes* serotipo M12 (emm12) del noreste de Asia para causar escarlatina, se ha visto es superior a otros serotipos y correlacionado epidemiológicamente con la presencia de nuevos profagos, tal el caso del profago  $\Phi$ HKU.vir que codifica los superantígenos secretados SSA y SpeC y el ADNasa Spd1.<sup>4</sup> Estos superantígenos estreptocócicos actúan sinérgicamente para facilitar la colonización nasofaríngea en animales de laboratorio y parecen desempeñar un papel clave en la vía evolutiva que conducirá a la aparición de cepas más virulentas, constituyéndose en un mecanismo de injuria extra en el huésped, ya que resisten a la destrucción de neutrófilos.<sup>4,10,11</sup> **La colonización mejorada, impulsada por estas exotoxinas, proporciona una hipótesis basada en evidencia para el resurgimiento de la escarlatina a nivel mundial.**

Las cepas de GAS portadoras de superantígenos también están siendo vinculadas con resistencia a las drogas utilizadas en el tratamiento de estas infecciones. La mayoría de los clones de GAS emm 12 de los brotes de escarlatina en el noreste de Asia portan los superantígenos SSA y SpeC y la DNasa Spd1, que codifican resistencia a la tetraciclina y a los macrólidos. Se ha demostrado resistencia a macrólidos en casos de escarlatina por GAS emm 12 y con la eritromicina podría inducirse la expresión genética de linajes hipervirulentos.<sup>12,13</sup>

Durante el presente año, el Instituto Malbrán emitió dos informes con respecto a la situación de *Strep. pyogenes* en Argentina; publicados en el Boletín Epi-

demiológico Nacional. El segundo de ellos (agosto de 2023) da cuenta de la existencia de los primeros tres aislamientos del linaje hipertoxigénico M1UK— **el cual ha tenido una veloz expansión en otros países y se ha relacionado con el incremento de casos de escarlatina e infecciones invasivas**, así como de un conglomerado de siete aislamientos de SP M1 (distinto de M1UK y de M1DK) que han adquirido un elemento genético móvil que codifica la toxina superantigénica SpeC.<sup>3</sup>

### Conclusión

La genética del GAS parece justificar sus comportamientos patogénicos, epidemiológicos, y también una mayor portación. La secuenciación genómica ante las infecciones invasivas, debería ser hoy ineludible.

El adecuado manejo de la angina estreptocócica y la escarlatina constituyen pilares insoslayables para prevenir la ocurrencia de infecciones invasivas estreptocócicas y esto se inicia con la recomendación a nuestros pacientes que ante la presencia de algunos de los síntomas compatibles con infección por *Strep. pyogenes* no se automediquen con antibióticos y realicen una consulta médica para tener diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado.

Los médicos no deberíamos olvidar que la penicilina sigue siendo el tratamiento de primera elección para la faringitis estreptocócica, práctica muchas veces sorteada

indebidamente ante el auge y los potenciales beneficios de los macrólidos. **El stress del tratamiento con macrólidos podría influir en la regulación y acelerar las toxinas codificadas por profagos.**

No pocas veces nos resultará difícil distinguir entre una faringitis estreptocócica y una viral, en tales casos lo recomendado es recurrir al diagnóstico bacteriológico de certeza de la faringitis "antes de iniciar el tratamiento antibiótico"; a través del test del latex y/o el cultivo de material de exudado de fauces. **El tratamiento de la angina estreptocócica siempre debe incluir penicilina o derivados, de no mediar contraindicación por alergia severa a alguno de estos fármacos.**

Por estos días, las infecciones invasivas por *Strep. pyogenes* se yerguen de manera explosiva y alarman a la comunidad. Los médicos tenemos que conferir tranquilidad a través de una medicina de evidencias, tratando por todos los medios que con nuestro certero accionar demos en la diana del blanco aristotélico, con la "flecha en su justo medio"; como lo exige todo buen acto médico.

### Palabras claves:

Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*.

Angina estreptococcica.

*Streptococcus* beta Hemolitico del grupo A.

### Bibliografía

1. M. Meehan et al. Epidemiology of an upsurge of invasive group A streptococcal infections in Ireland, 2012–2015. *Journal of Infection* 77 183–190, 2018.
2. Walker MJ , Barnett TC , McArthur JD , y col. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A streptococcus. *Clin Microbiol Rev*; 27 (2):264–301, 2014.
3. Ministerio de Salud (2023). Comunicación Epidemiológica- Actualización de la situación de *S. pyogenes* en Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-informa-la-situacion-epidemiologica-de-streptococcus-pyogenes>.
4. Prophage exotoxins enhance colonization fitness in epidemic scarlet fever-causing *Streptococcus pyogenes*. Stephan Brouwer, Timothy C. Barnett, Diane Ly y col. *NATURE COMMUNICATIONS* | (2020) 11:5018 | <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18700-5> | [www.nature.com/naturecommunication](http://www.nature.com/naturecommunication).
5. Ikebe T, Tominaga K., Shima T., y col. Increased prevalence of group A streptococcus isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2010 to 2012. *Epidemiol Infect* 143: 864–72, 2015.
6. S. Okamoto and S. Nagase. Pathogenic mechanisms of invasive group A *Streptococcus* infections by influenza virus–group A *Streptococcus* superinfection. *Microbiol Immunol*; 62: 141–149, 2018.
7. Darenberg et al. Molecular and Clinical Characteristics of Invasive Group A Streptococcal Infection in Sweden. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:450–8.
8. Li Z, Sakota V, Jackson D, Franklin AR, Beall B. Array of

- M protein gene subtypes in 1064 recent invasive group A streptococcus isolates recovered from the active bacterial core surveillance. *J Infect Dis*; 188:1587–92, 2003.
9. Lamagni T, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalen C. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Euro Surveill*; 10:179–84, 2005.
  10. Turner, C. E. et al. Scarlet fever upsurge in England and molecular-genetic analysis in North-West London, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 1075–1078, 2016.
  11. Chalker, V. et al. Genome analysis following a national increase in scarlet fever in England 2014. *BMC Genomics* 18, 224 ,2017.
  12. Tse, H. et al. Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever outbreak. *J. Infect. Dis.* 206, 341–351, 2012.
  13. You, Y. et al. Scarlet fever epidemic in China caused by *Streptococcus pyogenes* serotype M12: epidemiologic and molecular analysis. *EBioMedicine* 28, 128–135, 2018.

## SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO POR STREPTOCOCCUS PYOGENES. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

GERMÁN C. SÁNCHEZ CARANICOLÍS<sup>(1)</sup>,\* PAULA ESTEFANÍA KELLER<sup>(2)</sup>, MARIELA CRISTINA BADARÓ<sup>(3)</sup>.

1) Médico Legista. Profesor de grado (JTP) de la Cátedra de Medicina Legal y Tutor de Posgrado de la Carrera de Especialización en Medicina Legal, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Médico Forense del Instituto Médico Legal del Poder Judicial de la Provincia de Santa Fe (Dirección: 3 de febrero 4101, Rosario, Provincia de Santa Fe.)

2) Especialista en Pediatría y Legista. Médica Forense del Instituto Médico Legal del Poder Judicial de la Provincia de Santa Fe.

3) Especialista en Pediatría, Neonatóloga y Legista. Tutor de Posgrado de la Carrera de Especialización en Medicina Legal, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario Médica Forense del Instituto Médico Legal del Poder Judicial de la Provincia de Santa Fe.

**Resumen:** La enfermedad invasiva por *Streptococcus Pyogenes* puede presentarse en niños con un espectro de manifestaciones que va desde cuadros de escasa signosintomatología inicial o con clínica inespecífica, hasta formas graves de elevada morbimortalidad que requieren cuidados intensivos. El Síndrome de *shock* tóxico por *S. Pyogenes* puede tener una evolución muy rápida, con una tasa de letalidad de entre el 35 al 40%, por lo que el diagnóstico precoz de la infección y manejo en urgencias adquiere una importancia trascendental. Se presenta un caso clínico de una paciente de 9 años de edad que ingresa a guardia hospitalaria con cuadro compatible con gastroenteritis aguda con deshidratación que progresó finalmente de forma rápida con descompensación hemodinámica y muerte. De las muestras extraídas posmortem, se detectó una infección diseminada por *S. Pyogenes* portador de factores de virulencia relacionables con dicha enfermedad invasiva indicativo del cursado de un síndrome de *shock* tóxico. El objetivo de este artículo es aportar elementos de valoración para la práctica pediátrica clínica, a efectos de visibilizar esta forma grave de infección estreptocócica.

**Palabras clave:** *Streptococcus Pyogenes*; infección invasiva; *shock* tóxico.

**Abstract:** Invasive *Streptococcus Pyogenes* disease can occur in children with a spectrum of manifestations ranging from low initial symptoms or non-specific clinical symptoms, to severe forms of high morbidity and mortality that require intensive care. Toxic Shock Syndrome by *S. Pyogenes* can have a very rapid evolution, with a case fatality rate of between 35 and 40%, so the early diagnosis of the infection and management in the emergency room acquires a transcendental importance. We present a clinical case of a 9-year-old patient admitted to hospital with symptoms compatible with acute gastroenteritis with dehydration that finally progressed rapidly with hemodynamic decompensation and death. From the samples extracted postmortem, a disseminated infection by *S. Pyogenes*; also virulence factors related to this invasive picture were detected, indicative of the course of a toxic shock syndrome. The aim of this article is to provide evaluation elements for clinical pediatric practice, in order to make visible the various forms of presentation of streptococcal infection.

**Key words:** *Streptococcus Pyogenes*; invasive infection; toxic shock.

---

\* Correspondencia: Germán C. Sánchez Caranicolís. Correo electrónico: dr.germansc@gmail.com

## Introducción

La enfermedad invasiva por *Streptococcus Pyogenes* (S. Pyogenes) puede presentarse en niños con un espectro de manifestaciones que va desde cuadros de escasa signosintomatología inicial o con clínica inespecífica, hasta formas graves de elevada morbimortalidad que requieran cuidados intensivos.<sup>1</sup> La puerta de entrada suele ser principalmente la piel, aunque puede no encontrarse el foco primario de infección.<sup>2,3</sup> Entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran el pertenecer a edades extremas (menos de 5 y más de 65 años), estados de inmunosupresión, varicela y diabetes.<sup>4</sup>

Entre las infecciones invasivas por S. Pyogenes se encuentran la sepsis, celulitis, neumonía, osteomielitis y artritis, que pueden asociarse a manifestaciones mediadas por toxinas, como la fiebre escarlatina, la fascitis necrotizante y el síndrome de shock tóxico (SST).<sup>1</sup>

En la bibliografía internacional se ha informado un incremento en las últimas décadas en la frecuencia de la enfermedad invasiva por S. Pyogenes asociado a un aumento en la mortalidad, fundamentalmente relacionada con el SST y la fascitis necrotizante.<sup>5,6</sup> En la Argentina se evidenció una tasa de letalidad global en niños del 7,69%.<sup>7</sup>

El SST por S. Pyogenes puede tener una evolución muy rápida,<sup>8</sup> con una tasa de letalidad de entre el 35 y el 40%,<sup>9</sup> por lo que el manejo en urgencias adquiere una importancia trascendental, con un diagnóstico precoz de la infección, una adecuada selección del tratamiento antibiótico y la implementación de medidas intensivas de sostén.<sup>10</sup> El SST puede ocurrir junto con otras manifestaciones invasivas por S. Pyogenes, y se caracteriza por fiebre alta, hipotensión arterial de inicio rápido y falla multiorgánica acelerada.<sup>11</sup> Puede estar precedido en las 24 o 48 horas previas por síntomas inespecíficos de fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea, y, de acuerdo a los criterios establecidos por *The Working Group on Severe Streptococcal Infections*, el SST se diagnostica cuando se produce el aislamiento del germen de un sitio normalmente estéril sumado a hipotensión arterial, junto dos o más de los siguientes criterios: a) fallo renal, b) coagulopatía, c) distrés respiratorio del tipo adulto, d) erupción eritematosa diseminada que podía descamar y e) fascitis necrotizante, miositis o gangrena.<sup>1</sup>

La agresividad del S. Pyogenes puede vincularse a la presencia de factores de virulencia, como la proteína M o el factor de opacidad (FO) del suero, que, junto con las exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe), se aso-

cian al SST y a las otras formas graves.<sup>8,9,12</sup> Los serotipos más frecuentes determinados por la proteína M, son los M1 y M3,<sup>5,13</sup> y la tipificación de su gen codificador *emm* constituye una herramienta epidemiológica para el estudio de manifestaciones específicas.<sup>11,14</sup> A su vez, entre las exotoxinas responsables de los cuadros invasivos graves se encuentran las A, B, C, F, G, H, J, SSA y SMEZ.<sup>15</sup>

Este artículo tiene el objetivo de aportar elementos de valoración para la práctica pediátrica clínica, visibilizando la posibilidad de que un cuadro clínico inespecífico, con escasos síntomas y signos iniciales, puede deberse a una infección por S. Pyogenes, y que, pudiendo pertenecer a cepas altamente virulentas, la probabilidad de una evolución rápida y fatal es alta. En la medida que pueda sospecharse con la mayor antelación este padecimiento podrán instrumentarse las medidas diagnósticas y terapéuticas específicas que podrían ser cruciales para salvar la vida del paciente.

## Presentación del caso

Se presenta por guardia de efector hospitalario infantil una niña de 9 años de edad refiriendo un cuadro de fiebre, vómitos y deposiciones líquidas desde la mañana de ese día. Antecedentes médicos: parto normal, sin antecedentes perinatales de jerarquía, bronquitis obstructiva recurrente, internada en una oportunidad por fractura de antebrazo. Al examen físico: talla 1,46 metros, peso 59 kg (índice de masa corporal 27,6), temperatura 38,7°C, frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 38 por minuto, decaída, enoftálmica, lengua pastosa, mucosas pastosas, orofaringe rosada, buena entrada bilateral de aire a la auscultación pulmonar, ruidos netos y silencios libres a la auscultación cardíaca. Abdomen globuloso, blando, depresible a la palpación, doloroso a nivel difuso, con ruidos hidroaéreos positivos a la auscultación abdominal. Se efectúan estudios de laboratorio de ingreso con los siguientes resultados: glóbulos rojos 5,7 millón/mm<sup>3</sup>, glóbulos blancos 26,1 mil/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 15 g%, hematocrito 45,3%, Volumen Corpuscular Medio 79, Hemoglobina Corpuscular Media 26,2, Concentración Hemoglobínica Corpuscular Media 33,1, recuento de plaquetas 372 mil/mm<sup>3</sup>, Fórmula leucocitaria: neutrófilos en cayado 0%/ neutrófilos 96,3/ eosinófilos 0%/ basófilos 0%/ linfocitos 1,80%/ monocitos 1,90 %, Velocidad de Eritrosedimentación 2 mm/hora, Calcemia total 9,8, Uremia 36 mg%, Glucemia 128 mg%, Estado Ácido Base: pH 7,34/ presión parcial de oxígeno 32,6/ bicarbonato 17/ saturación de oxígeno

73,1%, exceso de base -7,6 (muestra venosa), Ionograma sérico: sodio 137/ potasio 3,5/ cloro 99. Se interpreta el cuadro como producto de una gastroenteritis aguda, y se indica plan de hidratación, nada por boca, antipirético según necesidad. Evolucionó febril o subfebril, con diuresis positiva, cuatro deposiciones líquidas y cuatro vómitos a lo largo de 15 horas. Transcurridas las 18 horas desde el ingreso, la paciente se encuentra vigil, reactiva, hemodinámicamente compensada, clínicamente estable, febril (38.1°C), mucosas semihúmedas, abdomen blando, depresible, indoloro, ruidos hidroaéreos positivos, diuresis positiva. Ecografía abdomino-pelviana que informa estructuras orgánicas sin particularidades, sin evidencia de líquido libre intraabdominal, abundante meteorismo intestinal. Posteriormente se prueba tolerancia oral que resulta satisfactoria, y luego ingesta de sólidos siendo satisfactoria. A las 22:25 horas de internación, la paciente se presenta pálida y sudorosa, y 15 minutos después agrega depresión del sensorio e hipoperfusión periférica con falta de respuesta a las medidas de expansión, y posterior paro cardiorrespiratorio. Se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas, recuperando el pulso en dos oportunidades, pero con un nuevo paro sin respuesta tras 40 minutos de maniobras, declarándose el óbito.

Estudio autopsico: se constataron signos de falla multiorgánica: edema generalizado y derrame pleural y pericárdico serohemático. Externamente se observó quemadura de 9 mm de diámetro de tipo AB con costra en cara interna de cada muslo sin signos inflamatorios. Se efectuó punción lumbar y occipital extrayéndose líquido de color cetrino. Al examen orgánico interno se evidenció congestión de mucosa laringotraqueal, congestión hepática, y leve congestión de la mucosa en colon sigmoide terminal. Se realizaron estudios histopatológicos<sup>a</sup> de *pool* de vísceras con hallazgo de hipoperfusión generalizada de probable etiología séptica; trombosis fibrino-leucocitaria pericárdica; edema y congestión pulmonar, con megacariocitos en capilares con elementos inflamatorios mononucleares y estructuras acidofílicas compatibles con inclu-

siones virales o núcleos celulares autolisados; marcada y difusa esteatosis hepática asociada a hepatitis linfocitaria y necrosis parenquimatosa, colestasis hepatocelular y estructuras acidófilas similares a las observadas en pulmón; colon con autolisis mucosa e hiperplasia inespecífica de folículos linfoides; vasocongestión cerebral con linfocitos aislados rodeando estructuras vasculares; leptomeninges con hemorragia reciente; piel con lesiones de ambos muslos con signos inespecíficos.

Se remitieron las muestras tomadas en la necropsia para su estudio microbiológico. En los exámenes bacteriológicos<sup>b</sup> se identificó *S. Pyogenes* en sangre cardíaca, líquido cefalorraquídeo de punción lumbar y occipital, hisopados bucal, nasal, laríngeo, traqueal y vaginal, líquido pericárdico, líquido pleural, y coprocultivo. Mediante subtipificación proteómica se concluyó que existe un solo clon responsable y que los resultados se agruparon dentro un mismo *cluster*, el cual no se corresponde con los secuenciotipos asociados a enfermedad invasiva que circularon en Argentina con mayor frecuencia durante el período 2018-2019. La caracterización se completó con la secuenciación del genoma completo de los aislamientos de hisopado nasal y líquido cefalorraquídeo occipital, presentándose con características genéticas idénticas. Los aislamientos correspondieron al tipo M 49, el cual forma parte del Emm-cluster E3, que, según se informa, representa menos del 10 % de los aislamientos de *S. Pyogenes* realizados por el Laboratorio Nacional de Referencia durante el período 2017-2019, y el hallazgo de los genes que codifican los factores de virulencia: SpeA positivo, SpeB positivo, SpeC positivo, SpeG-M positivo, ssa negativo, smeZ negativo. La presencia de los genes que codifican la exotoxina SpeA puede vincularse al severo cuadro invasivo que presentó la paciente.

El estudio se completó con exámenes virológicos,<sup>c</sup> que resultaron positivos para Herpes Virus Humano Tipo 6 en líquido de punción lumbar y occipital, sin haberse detectado en hisopado traqueal o en líquido pleural o pericárdico.

a. Laboratorio de Patología Forense del Instituto Médico Legal de Rosario. Patóloga Valeria Berutto.

b. Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Malbrán de la Ciudad de Buenos Aires. Responsable: Dra. María Florencia Rocca, Servicio Bacteriología Especial, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS).

c. Laboratorio del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de la ciudad de Rosario. Dirección de Bioquímica de la Municipalidad de Rosario. Bioq. Eduardo G. Anchart.

## Discusión

Dada la signosintomatología que presentó la paciente al momento de la consulta en la guardia hospitalaria se planteó el padecimiento de una gastroenteritis aguda con deshidratación, instaurándose los tratamientos correspondientes. El cuadro clínico, que inicialmente y en su evolución no indicaba ser de gravedad, progresó finalmente de forma rápida con descompensación hemodinámica y luego muerte.

De las muestras extraídas posmortem, en los estudios bacteriológicos se detectó una infección diseminada por *S. Pyogenes*, portador de factores de virulencia relacionables con dicho cuadro invasivo de evolución tórpida. Este resultado, junto con los hallazgos histopatológicos de sepsis, y en relación a la clínica descrita, son indicativos del cursado de un síndrome de shock tóxico.

Es de destacar que ni durante la internación ni en la necropsia se detectó del posible foco primario de infección o puerta de entrada del germen.

Otro elemento a considerar es el resultado de la virología, debiendo tenerse en cuenta que el herpes virus tipo 6 puede estar presente en el encéfalo de personas sanas y que alrededor del 90% de los niños es seropositivo a la edad de 12 años.<sup>16</sup> Asimismo, contrastando dichos resultados con los estudios histopatológicos, que informan ausencia de signos indicativos de encefalopatía viral pero hallazgo de estructuras compatibles con inclusiones virales en hígado y pulmón, no puede descartarse la participación del herpes virus tipo 6 como agente asociado a la morbilidad producida por la infección invasiva del *S. Pyogenes*, pudiendo haberse constituido en un serio agravante del proceso.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

## Bibliografía

1. Stevens D, Bryant A. *Severe Group A Streptococcal Infections*. 2016. En: Ferretti J, Stevens D, Fischetti V, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma: Universidad de Oklahoma. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/>.
2. Villalón P, Sáez-Nieto J, Rubio-López V, et al. *Invasive Streptococcus pyogenes disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007–2019*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 40: 2295-303, 2021.
3. Caridi J, Savini S, Besseghine G, et al. *Enfermedad invasiva por Streptococcus pyogenes con celulitis de manos bilateral: A propósito de un caso*. *Rev Hosp Niños (Buenos Aires)* 64(284): 15-8, 2022.
4. Maciá D, Macián E, Borrás R, et al. *Infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas*. *An Pediatr (Barc)* 88: 75-81, 2018.
5. González-Abad M J, Alonso Sanz M. *Infecciones invasoras por Streptococcus pyogenes*. *An Pediatr (Barc)* 92: 351-8, 2020.
6. Suárez-Arrabal M, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, et al. *Enfermedad invasiva por Streptococcus pyogenes: cambios en la incidencia y factores pronósticos*. *An Pediatr (Barc)* 91: 286-95, 2019.
7. Cancellara A, Melonari P, Firpo M V, et al. *Estudio multicéntrico de infecciones invasivas por Streptococcus pyogenes en niños de Argentina*. *Arch Argent Pediatr* 114: 199-207, 2016.
8. Galeano F, Sanabria G, Lovera D, et al. *Caracterización molecular de caso fatal por Streptococcus pyogenes*. *Rev Inst Med Trop*. 10(2): 26-30, 2015.
9. Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, et al. *Streptococcal toxic shock syndrome caused by  $\beta$ -hemolytic streptococci: Clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases*. *J Infect Chemother* 25: 355-61, 2019.
10. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. *The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature*. *J Emerg Med* 54: 807-14, 2018.
11. Walker M, Barnett T, McArthur J, et al. *Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A Streptococcus*. *Clin Microb Rev* 27: 264-301, 2014.
12. Sibón Olano A, Sánchez Rodríguez E, Barrera Pérez E,

- et. al. *Shock séptico por Streptococcus pyogenes en un niño. ¿Es posible el diagnóstico en patología forense?* Cuad Med Forense 23: 35-40, 2017.
13. Wang B, Cleary PP. *Intracellular Invasion by Streptococcus pyogenes: Invasins, Host Receptors, and Relevance to Human Disease.* Microbiol Spectrum 7: 1-13, 2019.
14. Li Y, Rivers J, Mathis S, Li Z, et al. *Genomic Surveillance of Streptococcus pyogenes Strains Causing Invasive Disease, United States, 2016–2017.* Front Microbiol 11: 1547, 2020.
15. Traverso F, Sparo M, Rubio V, et al. *Caracterización molecular de Streptococcus pyogenes causantes de enfermedad invasora y síndrome de shock tóxico estreptocócico.* Rev Argent Microbiol 42: 41-5, 2010.
16. Salamano R, Lewin S. *Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por la familia herpes.* Arch Med Int 33: 49-58, 2011.

## ESPONDILODISCITIS EN ADULTOS MAYORES EN UN CENTRO DE ATENCIÓN DE TERCER NIVEL

MICAELA SANDOVAL GUGGIA\*#, ANDRES TABORRO\*#, PABLO IWANOW\*#, LUCIA ANTUNES\*#, MICAELA MONTALDI\*#, DANIELA GIL\*#, OSVALDO TEGLIA\*

(\*): Servicio de Infectología, Policlínico PAMI I. (#) Residencia de Infectología. FCM. UNR. Policlínico PAMI I. Sarmiento 373. 2000 Rosario. Argentina.

### Resumen

La Espondilodiscitis (ED) es una infección bacteriana que afecta al cuerpo vertebral y al disco intervertebral. También puede llamarse discitis u osteomielitis vertebral, dependiendo de la ubicación de la infección. La ED a menudo se diagnostica tarde debido a factores socioeconómicos y acceso limitado a la atención médica, pero se ha observado un aumento en los casos debido a mejores métodos de diagnóstico. Se clasifica en primaria, postoperatoria y por contigüidad según su mecanismo fisiopatológico. *Staphylococcus aureus* es la bacteria más comúnmente asociada con estas infecciones. Los síntomas pueden variar según la ubicación, desde dolor lumbar hasta dificultad para tragar. El tratamiento generalmente incluye el uso de antibióticos sistémicos, aunque en algunos casos se requiere cirugía. A continuación se presenta una serie de casos de 8 pacientes con ED en un hospital de tercer nivel en Rosario.

**Palabras claves:** Espondilodiscitis, dolor lumbar crónico, Adulto mayor.

### Abstrac

*Spondylodiscitis (SD) is a bacterial infection that affects the vertebral body and the intervertebral disc. It may also be called vertebral discitis or osteomyelitis, depending on the location of the infection. ED is often diagnosed late due to socioeconomic factors and limited access to medical care, but an increase in cases has been seen due to better diagnostic methods. It is classified as primary, postoperative and by contiguity according to its pathophysiological mechanism. Staphylococcus aureus is the bacteria most commonly associated with these infections. Symptoms can vary depending on location, from lower back pain to difficulty swallowing. Treatment usually includes the use of systemic antibiotics, although in some cases surgery is required. Below is a case series of 8 patients with ED in a tertiary hospital in Rosario.*

**Keywords:** Spondylodiscitis. Chronic low back pain. Elderly.

## Introducción

El término Espondilodiscitis (ED) se utiliza para describir la infección, habitualmente de origen bacteriano, localizada en el cuerpo vertebral y en el disco intervertebral. La heterogeneidad de los términos utilizados para la misma patología suele generar cierta confusión semántica. Es denominada también discitis, cuando la infección solo atañe al disco intervertebral o simplemente osteomielitis vertebral cuando el compromiso es únicamente del componente óseo.

Esta patología puede ser sub-diagnosticada o en el mejor de los casos diagnosticada tardíamente, con las complicaciones que ello puede conllevar. Un bajo nivel socioeconómico, saneamiento inadecuado y acceso limitado a la atención médica han sido asociados a demoras diagnósticas; sin embargo, en la actualidad se observa un incremento de los casos en la población, probablemente vinculado a una mejoría en los métodos diagnósticos.<sup>1</sup>

Una clasificación posible es de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico: Nativa o Primaria, postoperatoria y por contigüidad.

La génesis de las llamadas primarias se explican por la llegada de los microorganismos por vía hematógena, siendo las más frecuentes infecciones de piel y partes blandas, tracto genitourinario, asociadas a catéteres venosos, consumo de drogas por vía intravenosa y aparato respiratorio. Las postoperatorias están relacionadas a procedimientos, y por contigüidad suelen ocurrir en la región sacra, principalmente vinculadas a úlceras por decúbito, infecciones tejidos blandos subyacentes o ruptura de víscera hueca.

*Staphylococcus aureus* se ha convertido en la bacteria más frecuente de las infecciones vertebrales, representando el 20% al 84% de los casos.<sup>2,3,4</sup>

Las manifestaciones clínicas ocupan un amplio espectro, pudiendo ser vagas y poco específicas, dependiendo de su ubicación topográfica, siendo desde lumbalgia (Espondilodiscitis Lumbar) a disfagia (Espondilodiscitis Cervical), pudiendo confundirse con otras patologías frecuentes.<sup>5</sup>

En cuanto al tratamiento; con el advenimiento de los antibióticos sistémicos y una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad; el abordaje conservador se ha convertido en el estándar de atención. Sin embargo, las indicaciones quirúrgicas para el tratamiento todavía existen.<sup>6</sup>

Se presenta una serie de casos de ED en una pobla-

ción susceptible de un Hospital de tercer nivel de Rosario.

## Objetivos

- Objetivo primario: describir las características clínicas, analíticas y evolutivas de las espondilodiscitis en adultos mayores.
- Objetivos secundarios:
  - Describir los métodos diagnósticos utilizados.
  - Describir la etiología microbiológica y la sensibilidad de los mismos.
  - Describir los tratamientos realizados (médico y/o quirúrgico).
  - Describir complicaciones, secuelas y mortalidad.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Se recabaron todos los casos de espondilodiscitis utilizando la base de datos del Servicio de Infectología.

Una vez identificados los pacientes, se revisaron las historias clínicas. Se recabaron resultados de cultivos de los informes provistos por el Servicio de Bacteriología.

**Criterios de inclusión:** todos los pacientes internados en el Policlínico PAMI I desde enero de 2015 a enero de 2023, con cuadro confirmado o compatible clínicamente de espondilodiscitis.

**Criterios de exclusión:** se excluyeron los casos postquirúrgicos, historias clínicas incompletas o faltantes.

Se recabaron 8 pacientes.

**Definición de caso:** pacientes con síntomas compatibles (dolor espinal, fiebre, foco neurológico nuevo) con evidencia de compromiso espinal por tomografía computada (TC) y/o resonancia magnética (RM) con o sin rescate microbiológico.

### Variables:

- Demográficas: sexo, edad.
- Antecedentes: diabetes, obesidad, inmunosupresión (corticoterapia, enfermedad oncológica, enfermedad reumatológica, tuberculosis), traumatismo previo al ingreso, cirugía previa, otras.
- Variables clínicas: presencia de fiebre, dolor espinal, foco neurológico nuevo.
- Variables analíticas: tiempo de evolución de los síntomas, valor de Glóbulos blancos, VES y PCR al ingreso y a las 2 semanas de tratamiento. Aislamientos bacteriológicos. Localización según imágenes. Punción- biopsia diagnóstica.

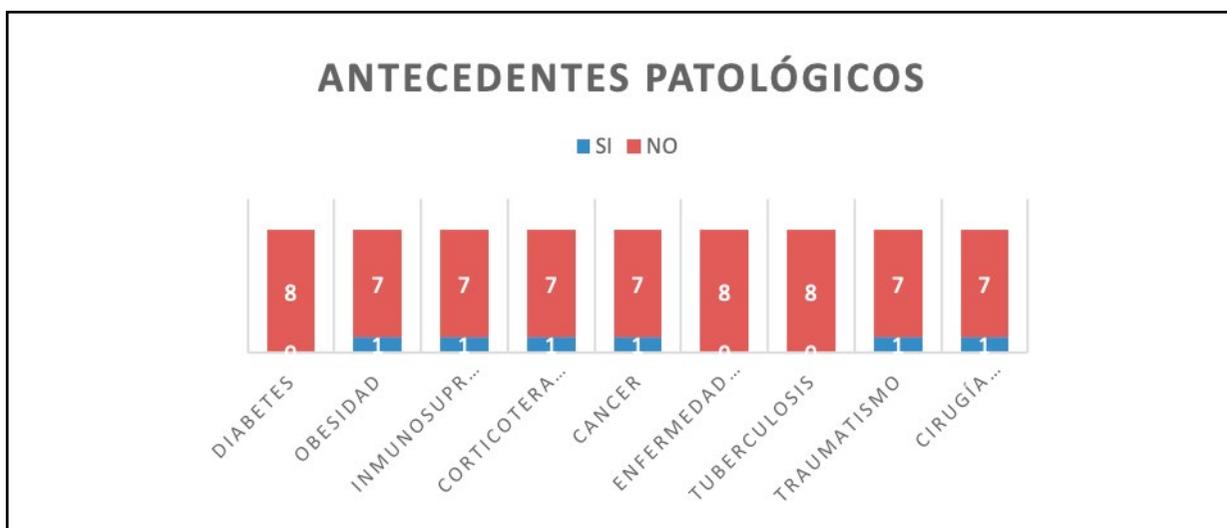
- Variables evolutivas: tratamiento antibiótico realizado, duración del mismo, cantidad de días de internación, tratamiento quirúrgico, complicaciones, secuelas, mortalidad.

**Resultados**

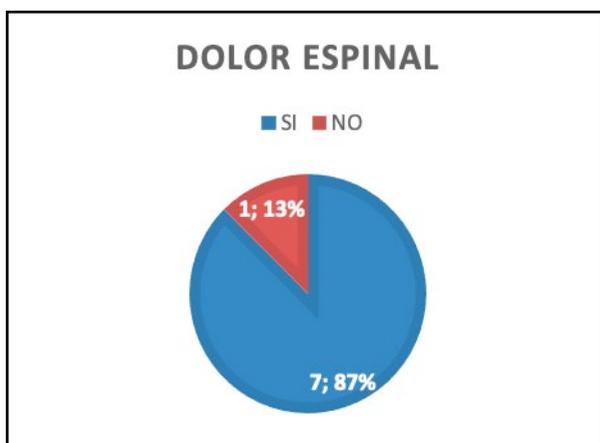
Se incluyeron 8 pacientes (4 mujeres y 4 varones), con un promedio de edad de 72,62 años (máximo 83 años, mínimo 55 años). Las comorbilidades más frecuentes fueron: inmunosupresión (púrpura tóxica y

otro síndrome mielodisplásico) y obesidad (Gráfico 1), ninguno presentaba diabetes. Solo uno refería antecedentes de traumatismo previo. En referencia a otros antecedentes 4 pacientes tuvieron hipertensión arterial, solo 2 pacientes habían realizado tratamiento antibiótico un mes previo a la internación.

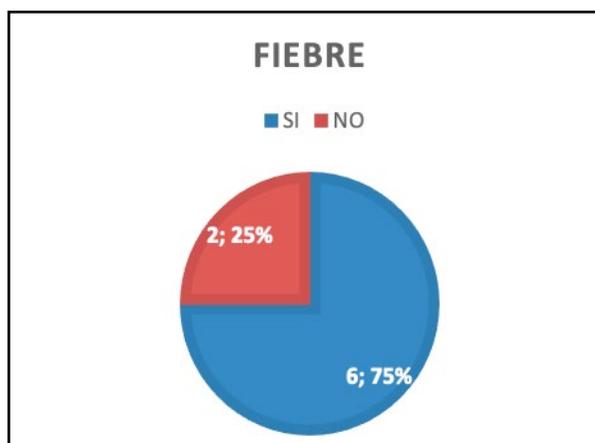
Los síntomas más frecuentes al ingreso fueron: dolor espinal (87%) y fiebre (75%) (Gráfico 2 y 3). Ningún paciente presentó focalidad neurológica.



**Gráfico 1.** Antecedentes patológicos de los ocho pacientes.



**Gráfico 2.** Presentación clínica.



**Gráfico 3.** Presentación clínica.

El promedio de días de evolución de los síntomas hasta la consulta y sospecha diagnóstica fue de 50,25 días.

Las alteraciones del laboratorio más comunes al ingreso fueron las siguientes: promedio de Glóbulos blancos de 15.616 (máx. 38.900 y un mínimo de 3.900), promedio de PCR de 61.7 (máx. 160 y un mínimo de 2.9) y promedio de VES de 104.6 (máx. 120 y mínimo de 8.9).

A las dos semanas de tratamiento se encontraron los siguientes valores: promedio de Glóbulos blancos de 7.971 (máx. 12.600, mínimo de 1400). Promedio de PCR 19.8 (máx. 55, mínimo de 0.8). Promedio de VES de 56.4 (máx. 104, mínimo de 6) (Gráfico 4).

El diagnóstico imagenológico se realizó en todos los casos mediante resonancia magnética (RM), las localizaciones fueron: lumbar en 7, cervical en 1. Cuatro pacientes presentaron absceso espinal asociado - 3 abscesos paravertebrales y 2 abscesos de psoas (Tabla 1).

DIAGNOSTICO POR IMAGENES	RMI
LESIONES COMBINADAS	5
CERVICAL	1
LUMBAR	7
ABSCESO EPIDURAL	4
ABSCESO PARAVERTEBRAL	3
ABSCESO PSOAS	2

**Tabla 1.** Localizaciones de espondilodiscitis por imágenes (RM).

En 2 pacientes se asoció endocarditis diagnosticada por ecocardiograma doppler transesofágico, sin criterios quirúrgicos.

Para el diagnóstico bacteriológico se realizó hemocultivos de sangre periférica en todos los casos (HC) y punción guiada bajo TC presentando: HC positivos en cinco pacientes (62.5%), cultivo de punción positivo solo en un caso (12.5%). Todas las biopsias efectuadas fueron negativas (Gráfico 5).

Dentro de los aislamientos bacteriológicos se rescató: *Staphylococcus aureus* 37%, Bacilos Gram Negativos 25% (*Klebsiella pneumoniae* (1), *Escherichia coli* (1), sin rescate microbiológico un 38% (Gráfico 6).

Los mecanismos de resistencia antibiótica encontrados fueron Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en un solo caso.

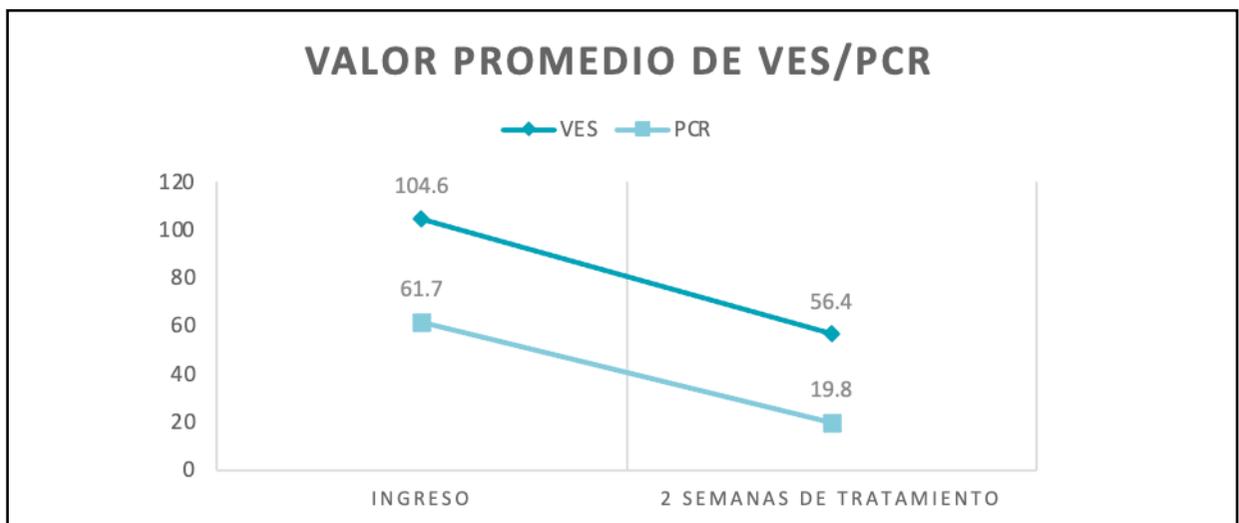
Con respecto al tratamiento antibiótico empírico inicial se realizó en todos antibioticoterapia combinada, cubriendo todas las expectativas terapéuticas.

Los antibióticos utilizados de forma endovenosa más frecuente fueron las cefalosporinas y por vía oral: quinolonas, cefalosporinas y minociclina (Tabla 2 y 3).

El promedio de días de tratamiento endovenoso fue de 25 días y la duración total del tratamiento antibiótico fue de 90 días.

El promedio de días de internación fue de 36,6 días (máximo de 52 y un mínimo de 16).

Solo un paciente requirió de conducta quirúrgica. Ningún paciente falleció.



**Gráfico 4.** valores comparativos de promedios de reactantes de inflamación al ingreso y a las 2 semanas de tratamiento.

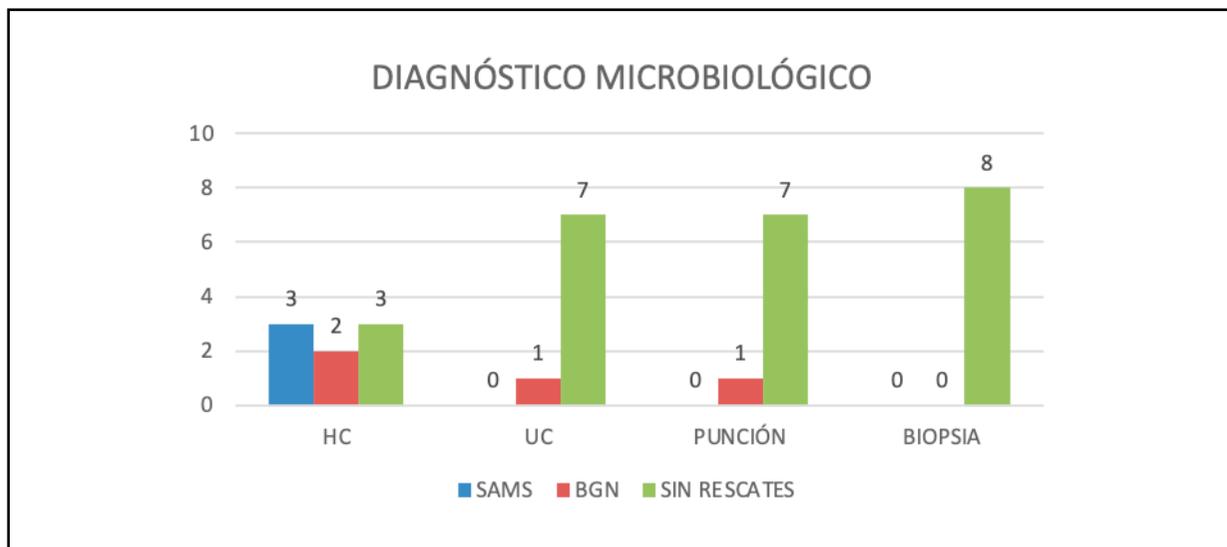


Gráfico 5. Métodos diagnósticos utilizados.

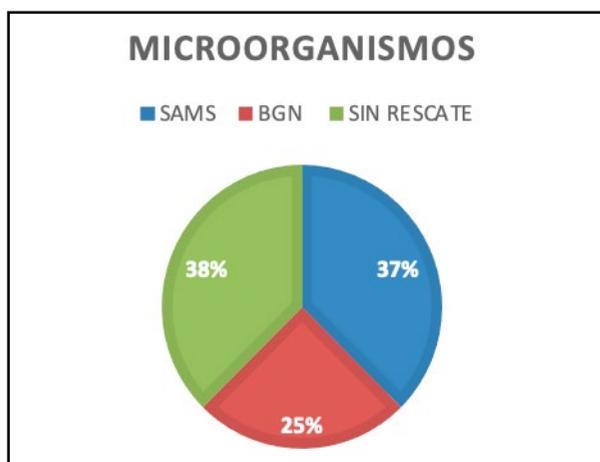


Gráfico 6. Rescates microbiológicos.

TRATAMIENTO ENDOVENOSO	
CEFALOSPORINAS	6
CARBAPENEM	1
LINEZOLID	1
VANCOMICINA	1
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	1
TMS	1

Tabla 2. Antibióticos utilizados endovenoso.

TRATAMIENTO VIA ORAL	
LINEZOLID	1
CEFALOSPORINAS	2
QUINOLONAS	3
RIFAMPICINA	1
CARBAPENEM	1
MINOCICLINA	2

Tabla 3. Antibióticos utilizados vía oral.

**Discusión**

Como se desarrolló previamente los adultos mayores son por antonomasia una población susceptible a padecer espondilodiscitis, con una mayor incidencia de la misma con el avance de la edad, alcanzando un pico de 6.5/100.000 individuos entre los 50 y los 70.<sup>7</sup> No obstante no hay datos publicados de Argentina, salvo algunas series de casos; como la actual, donde la población incluida fue mayores de 50 años y co-morbidos.

Un estudio poblacional realizado en Dinamarca mostró que la incidencia de espondilodiscitis aumentó de 2,2 a 5,8 por 100 000 personas por año durante el período de 1995 a 2008. Tomando datos de la Oficina Federal de Estadísticas de Alemania la incidencia se ha estimado en 30 por 250 000 por año.

Dos estudios daneses del mismo grupo han observado un aumento de la prevalencia en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, duplicándose del 1,1% al 2,2% en el período de 1980 a 1990.<sup>8</sup>

El *Staphylococcus aureus* continúa siendo el germen causante entre el 20 y el 84% de los casos.<sup>2,3,4</sup> En esta serie observamos esta misma tendencia siendo el principal germen involucrado, destacándose que en un porcentaje muy alto (38%) no se obtuvieron aislamiento microbiológico.

Otros gérmenes involucrados son Las *Enterobacterias spp.* representando el 7% al 33% de las infecciones vertebrales piógenas. Siendo *Escherichia coli* el patógeno más común entre los Gram negativos, seguido de *Proteus* y *Klebsiella*, tal como se observa en este estudio.<sup>9</sup> Asimismo, *Pseudomonas aeruginosa* es responsable únicamente de unos pocos casos y se asocia con el abuso de drogas por vía intravenosa. Estreptococos y Enterococos también son causas comunes hasta en un el 5% al 20%, mientras que los anaerobios se aíslan en menos del 4%.<sup>2</sup> *Staphylococcus epidermidis* se asocia con infecciones relacionadas con implantes, mientras que los *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus viridans* pueden ser un causa de infecciones indolentes, debido a su baja virulencia.<sup>6</sup> Por otro lado, la bacteria zoonótica común *Brucella* sigue siendo endémica en nuestro país. La afectación de la columna es vista en 6% a 12% de los casos, siendo un patógeno relevante.<sup>7</sup> Las infecciones fúngicas son extremadamente raras, en su mayoría responsables de infecciones oportunistas en individuos inmunocomprometidos; en un tercio de los pacientes no es posible obtener su identificación.<sup>6</sup>

En este trabajo 3 pacientes tenían foco a distancia, similar a otras revisiones donde los focos a distancia se diagnosticaron en la mitad de los casos y los más frecuentes fueron: tracto genito urinario (17%), corazón (endocarditis 12%), piel y partes blandas (11%), dispositivos intravasculares (5%), tracto gastrointestinal (5%), pulmonar y cavidad oral (2%).<sup>12</sup>

Tanto la clínica como las regiones afectadas fueron iguales a lo encontrado en la bibliografía.<sup>13</sup> Predominó la fiebre y el dolor lumbar, pero a diferencia a lo descrito en otras series,<sup>6</sup> ningún paciente presentó déficit neurológico asociado, donde puede llegar alcanzar hasta el 27% de los síntomas.

La región lumbar fue la más afectada, destacándose que en todos los pacientes del trabajo se encontró abscesos en diferentes regiones, pudiéndose relacionar a la demora de 50 días en el diagnóstico y a la semejanza

de los síntomas con otras patologías comunes en esta población susceptible, llegando al diagnóstico en momentos avanzados loco regional de la patología.

Fue posible documentar bioquímicamente un descenso tanto de glóbulos blancos como de los reactantes de inflamación (VES y PCR) a las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento endovenoso. Estos marcadores bioquímicos aportan datos sensibles pero no específicos, la velocidad de eritrosedimentación esta elevada en >90%, aunque su especificidad es baja; la PCR suele aportar aun mayor sensibilidad, pero carece de especificidad; el recuento de glóbulos blancos suele estar elevado en menos de la mitad de los casos.<sup>14, 15</sup>

El estudio por imágenes que posee mayor especificidad y sensibilidad llegando al 96 y 92% respectivamente es la RM.<sup>16</sup> Los hemocultivos son positivos en un 58% de los casos (con un rango entre el 30 y el 78%) y pueden identificar al organismo causante.<sup>6,12</sup>

Si bien; cuando no puede identificarse el germen causante por los hemocultivos; el "gold standard" es una biopsia ósea diagnostica guiada por tomografía computada, la cual puede alcanzar un 75% de resultados positivos.<sup>17</sup> Los resultados del presente estudio no se correlacionan con ello, ya que solo se obtuvo un cultivo positivo por medio de punción y todas las biopsias efectuadas fueron negativas, tal vez vinculado con el tamaño muestral.

El objetivo del tratamiento de los pacientes con espondilodiscitis es la erradicación de la infección, preservación o restauración de la estabilidad, déficits neurológicos y aliviar el dolor.<sup>7</sup> El tratamiento conservador constituye la norma de atención en la mayoría de los pacientes. En este contexto, los antibióticos apropiados en combinación con regímenes no farmacológicos, como la inmovilización y la fisioterapia, son eficaces en la mayoría de los casos.<sup>6</sup>

El tiempo durante el cual debe realizarse tratamiento antibiótico endovenoso no está totalmente dilucidado, ya que no hay estudios aleatorizados que así lo certifiquen. De todos modos la mayoría de expertos recomiendan al menos 2 semanas de tratamiento y luego el paso a vía oral con antibióticos con buena bio-disponibilidad y penetración ósea y en el disco intervertebral.<sup>18</sup> El tiempo total de tratamiento en esta serie fue como el indicado por la bibliografía. Hubo tratamientos antibióticos endovenosos más prolongados a la media publicada, quizá asociado a estadías prolongadas de los pacientes en contexto de la complejidad del abordaje del adulto mayor y de sus múltiples comorbilidades.

## Conclusión

Se presenta una serie de casos de ED en el adulto mayor y realiza una revisión de la literatura sobre etiopatogenia, manifestaciones clínicas, metodologías diagnósticas y tratamiento de la espondilodiscitis piógena, particularmente en pacientes geriátricos.

La presente publicación; al brindar una descripción sobre el tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico -de 50 días; debería ser tenida en cuenta como una alerta para la sospecha clínica de esta patología particularmente en pacientes gerontes con fiebre y lumbalgia de evolución prolongadas.

La incidencia de espondilodiscitis aumenta con la edad con un pico a los 75 años o más. La mortalidad a 1 año es de hasta el 20%. En las radiografías convencionales del segmento espinal afectado, los signos radiológicos de destrucción sólo se observan en estadios avanzados de la enfermedad. Si hay antecedentes médicos y sospecha

clínica de espondilodiscitis, la resonancia magnética con agente de contraste de la columna es el estándar de oro para el diagnóstico. Los pacientes geriátricos muestran inicialmente parámetros inflamatorios más bajos, tienen un mayor tiempo de hospitalización y tardan más en normalizar los parámetros inflamatorios.

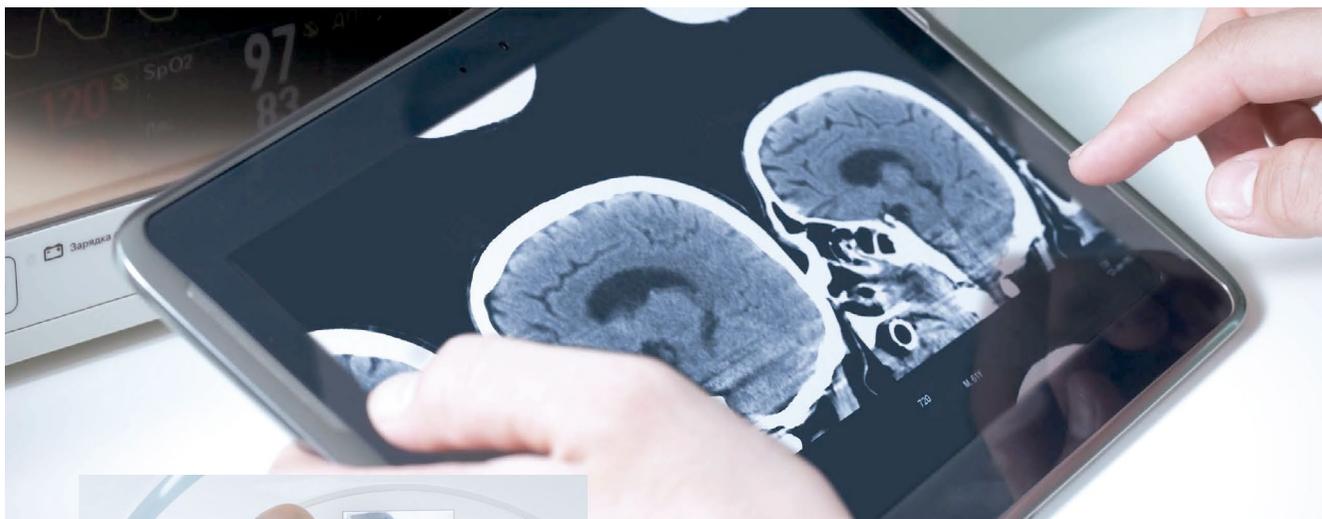
Si bien; como lo describe la literatura; el patógeno más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, la serie revela que con la edad, aumenta la tasa de patógenos gram-negativos.

En aras de cumplir con el principal objetivo terapéutico de la espondilodiscitis; cual es lograr una pronta recuperación del paciente para mejorar su calidad de vida a través de la movilidad y el alivio del dolor tras curar su infección - se trató de identificar a los patógenos causantes por intermedio de los métodos diagnósticos recomendados, a efectos de dar pronto inicio a la terapia antibiótica específica más adecuada.

## Bibliografía

1. Sai Kiran NA, Vaishya S, Kale SS, Sharma BS, Mahapatra AK. Surgical results in patients with tuberculosis of the spine and severe lower-extremity motor deficits: aretrospective study of 48 patients. *J Neurosurg Spine* 6:320-326; 2007.
2. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 65:iii11-iii24;2010.
3. Loibl M, Stoyanov L, Doenitz C, et al. Outcome-related co-factors in 105 cases of vertebral osteomyelitis in a tertiary care hospital. *Infection* 42:503-510;2014.
4. Cebrián Parra JL, Saez-Arenillas Martín A, Urda Martínez-Aedo AL, et al. Management of infectious discitis. Outcome in one hundred and eight patients in a university hospital. *Int Orthop* 36:239-244;2012.
5. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med* 158:509-517;1998.
6. Mavrogenis, Andreas F et al. "Spondylodiscitis revisited." *EFORT open reviews* vol. 2,11 447-461. doi:10.1302/2058-5241.2.160062;2017.
7. Manejo de infecciones osteoarticulares: Una puesta al día. Curso virtual SADI.
8. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P et al. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark 1980–1990. *J Infect* 34: 113–8;1997.
9. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 56:401-412;2008.
10. D'Agostino C, Scorzolini L, Massetti AP, et al. A seven-year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection* 38:102-107;2010.
11. Chuo CY, Fu YC, Lu YM, et al. Spinal infection in intravenous drug abusers. *J Spinal Disord Tech* 20:324-328;2007.
12. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic

- review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 39:10-17;2009.
13. Jaramillo-de la Torre JJ, Bohinski RJ, Kuntz C. Vertebral osteomyelitis. *Neurosurg Clin N Am* 17:339-351;2007.
  14. Cheung WY, Luk KD. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop* 36:397-404;2012.
  15. Euba G, Narváez JA, Nolla JM, et al. Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. *Semin Arthritis Rheum* 38:28-40;2008.
  16. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, et al. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology* 157:157-166;1985.
  17. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)* 25:1668-1679;2000.
  18. Zarghooni K, Röllinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop* 36:405-411;2012.



## COMPROMETIDOS CON LA EXCELENCIA DIAGNÓSTICA

Desde hace más de 40 años, mantenemos nuestro compromiso de proporcionar servicios de **la más alta calidad en Diagnóstico por Imágenes**, gracias al aporte de profesionales altamente capacitados que cuentan con tecnología de vanguardia.

Más de cuatro décadas brindando a pacientes y profesionales derivantes **la tranquilidad de un diagnóstico preciso**.

### Nuestras especialidades

- Depto. de Imágenes Genitourinarias
- Depto. Óseo Articular y Músculo tendinoso
- Dermatoscopia
- Diagnóstico Bioquímico
- Diagnóstico Pediátrico
- Ecografía
- Elas. Diagnóstico de la Mujer
- Imágenes Odontológicas



**DIAGNÓSTICO  
MÉDICO  
OROÑO**

☎ (0341) 523 2323 / 5252200

✉ [info@diagmedico.com](mailto:info@diagmedico.com)

📍 Oroño 1441 / 1515 / 1526 / 1309  
Rosario

📍 Diagnóstico Médico Oroño

📷 [diagmedico](https://www.instagram.com/diagmedico)

🌐 [www.diagmedico.com](http://www.diagmedico.com)

**GRUPO OROÑO**  
Prestadores de Salud

**Desde hace más de 40 años, la calidad nos distingue.**  
El futuro sos vos y nosotros hacemos todo por cuidarte.



**100% GRUPO GAMMA.**



**GRUPO GAMMA**  
RED INTEGRADA DE SALUD

**INSTITUTO GAMMA**  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO AMBULATORIO

**HOSPITAL PRIVADO DE ROSARIO**

**CUMBRES**  
TERAPIA RADIANTE

**GAMMALAB**  
ALTA COMPLEJIDAD ANALÍTICA

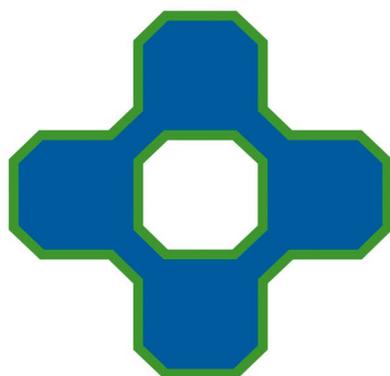
**LAS VERTIENTES**  
CENTRO MÉDICO

**LOS ARROYOS**  
CENTRO MÉDICO



- Software de Gestión integral de medicina laboral
- App para empresas
- Informes enviados por E-mail / **WhatsApp**
- Asesoramiento e Implementación





# CRUZ AZUL

## COMPLEJO DE SALUD



ANESTESIOLOGÍA - ADOLESCENCIA - ALERGIA - CARDIOLOGÍA - CIRUGÍA GENERAL - CIRUGÍA VASCULAR - CLÍNICA MÉDICA  
COLOPROCTOLOGÍA - DERMATOLOGÍA - DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES - ENDOCRINOLOGÍA - FISIATRÍA y KINESIOLOGÍA  
FLEBOLOGÍA - GASTROENTEROLOGÍA - GERIATRÍA - GINECOLOGÍA - HEPATOLOGÍA - INMUNOLOGÍA - MEDICINA DEL DEPORTE  
MEDICINA DEL DOLOR - MEDICINA ESTÉTICA - NEONATOLOGÍA - NEUROCIRUGÍA - NEUROLOGÍA - NUTRICIÓN - OBSTETRICIA  
ODONTOLOGÍA - OFTALMOLOGÍA - ORTOPEDIA - OTORRINOLARINGOLOGÍA - PEDIATRÍA - PSICOLOGÍA - TRAUMATOLOGÍA - UROLOGÍA



40 AÑOS AL SERVICIO DE TU SALUD

Hace cuatro décadas desarrollamos estándares de alta calidad y profesionalismo que garantizan resultados exactos. Cuidando nuestros vínculos con responsabilidad y valorando nuestros compromisos con el mayor de los respetos.

Desde entonces impulsamos estos valores, tal y como los proyectamos hacia el futuro.



## SOMOS ESPECIALISTAS EN IMÁGENES MÉDICAS



## CGR ESTUDIOS

- |   |   |   |
|---|---|---|
|  <p><b>RESONANCIA MAGNÉTICA</b><br/>Es un método de diagnóstico por radiofrecuencia que no utiliza rayos X. Puede realizarse con equipos cerrados superconductivos o en equipos abiertos.</p> |  <p><b>TOMOGRAFÍA COMPUTADA</b><br/>La Tomografía Axial Computada es un método de diagnóstico por imágenes multiplanares del cuerpo que utiliza rayos X y que aportan mayor información.</p>       |  <p><b>MEDICINA NUCLEAR</b><br/>Especialidad de diagnóstico por imágenes que emplea pequeñas dosis de fármacos marcados con isótopos radiactivos para estudiar órganos bajo Cámara Gamma.</p> |
|  <p><b>ECOGRAFÍA</b><br/>La Ecografía utiliza el ultrasonido para generar imágenes bidimensionales o tridimensionales de los órganos del cuerpo.</p>  |  <p><b>MAMOGRAFÍA</b><br/>La mamografía digital es una técnica de diagnóstico que toma imágenes de las estructuras mamarias por medio de rayos X.</p>  |  <p><b>PUNCIÓN ESTEREOTÁXICA</b><br/>Es un procedimiento complejo que se indica preferentemente para el diagnóstico histológico de microcalcificaciones.</p>                                |
|  <p><b>RADIOLOGÍA</b><br/>Metodología de diagnóstico que utiliza rayos X como medio para obtener imágenes de las estructuras internas del cuerpo, especialmente en imágenes óseas.</p>      |  <p><b>DENSITOMETRÍA ÓSEA</b><br/>La Densitometría Ósea (DEXA) se ha convertido en un examen fundamental para evaluar la cantidad de calcio y minerales de una región ósea mediante rayos X.</p> |  <p><b>CARDIOVASCULAR</b><br/>El objetivo principal del diagnóstico por imágenes del corazón consiste en hacer un diagnóstico de las funciones cardíacas.</p>                               |



**TURNOS**  341 530 0270

**HORARIO DE ATENCIÓN** Lunes a viernes 8 a 20 hs | Sábados 8 a 12 hs



@CGR.imagenesmedicas

Tucumán 1840  
CP 2000 Rosario  
Santa Fe Argentina  
clinica@camaragamma.com.ar  
[camaragamma.com.ar](http://camaragamma.com.ar)



**CGR** Imágenes Médicas  
Cámara Gamma Rosario



PHILIPS  
ACHIEVA 3T





*fundación* **Biotar**  
BANCO DE TEJIDOS

## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS: PORTACIÓN NASAL, FACTORES DE RIESGO Y SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS EN UNA POBLACIÓN DE ESTUDIANTES DE MEDICINA**

REVELLI L\*; BRANDOLISIO F\*; SÁEZ B\*; RODRÍGUEZ LANZA M\*; BERRÓN A\*; FAGGI C\*; MADOERY R\*; GIMÉNEZ T\*; CÓRDOBA L\*; BULFONI M\*; CERUTTI C\*; PONESSA A\*; GAMBANDÉ T\*<sup>1</sup>

\**Cátedra de Microbiología, Virología y Parasitología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Argentina.*

**Introducción:** La importancia epidemiológica de *Staphylococcus aureus* (SA) radica en su capacidad de producir colonización intermitente de las fosas nasales pudiendo ser un punto de partida para infecciones de diversa gravedad en el portador. Las infecciones por SA meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) han aumentado en los últimos años y se han reportado infecciones intrahospitalarias causadas por SA con perfil comunitario. Los estudiantes de medicina colonizados, por su frecuente contacto con efectores de salud, pueden fungir como vector para la diseminación de esta bacteria.

**Objetivo:** Se realizó un estudio descriptivo y analítico transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de portadores nasales de SA en una población de estudiantes de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, el perfil de sensibilidad a los antibacterianos de las cepas aisladas y la existencia de factores de riesgo asociados a la colonización nasal.

**Material y método:** Se obtuvieron muestras de secreciones nasales mediante hisopado de ambas narinas y se administró una encuesta en búsqueda de factores de riesgo asociados con la colonización. Las muestras se sembraron en el medio selectivo y diferencial agar manitol salado (Merck®) e incubadas durante 18-24 horas a 37°C. Para la identificación se utilizaron pruebas bioquímicas convencionales: coagulasa, DNAsa (BBL® - DNase Test Agar) y fermentación de manitol. La sensibilidad a los AMB fue evaluada por el método de difusión (Kirby-Bauer). La presencia de inducción de la resistencia a clindamicina por eritromicina se buscó mediante el denominado D-test. Para el análisis estadístico, se utilizó el software *IBM SPSS Statistics*, versión 17.0. Las comparaciones se efectuaron en función del tipo de variable bajo evaluación: pruebas de  $\chi^2$ , o probabilidad exacta de Fisher (para las cualitativas), y U de Mann-Whitney o t-Student, dependiendo del tipo de distribución de la variable cuantitativa. Se utilizó un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** La muestra quedó constituida por 1568 estudiantes, 1056 (67%) de sexo femenino y 512 (34%) de sexo masculino. El total de estudiantes portadores nasales de SA fue de 397 (25.3%) siendo 249 (62.7%) mujeres y 148 (37.3%) hombres. De las 397 cepas aisladas de SA, 376 (94.7%) resultaron ser sensibles a la meticilina (SAMS) y 20 (5.3%) fueron resistentes (SAMR). Los resultados obtenidos en cuanto a la resistencia a eritromicina y clindamicina en cepas SAMR demuestran que estos fármacos no son una alternativa válida para el tratamiento empírico de infecciones debidas a este tipo de microorganismos. Si bien quinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol mantienen, por el momento, su actividad, son necesarios monitoreos sistemáticos en la población. En lo que respecta a los factores de riesgo, el sexo masculino y la diabetes se asociaron a la colonización nasal por SA.

**Conclusiones:** La detección de este microorganismo en fosas nasales de estudiantes de medicina es de gran utilidad para evitar la transmisión horizontal y prevenir posibles diseminaciones en el portador causando infecciones con diferente nivel de gravedad.

**Palabras clave:** prevalencia, portación nasal, factores de riesgo, estudiantes, *Staphylococcus aureus*, medicina.

**Introduction:** The epidemiological importance of *Staphylococcus aureus* (SA) lies in its ability to produce nostrils intermittent colonization, which can be a starting point for infections of varying severity in the carrier. CA-MRSA infections have increased in recent years and nosocomial infections caused by SA with a community profile have been reported. Colonized medical students, due to their frequent contact with health care providers, can act as a vector for the spread of this bacterium.

**Objective:** A descriptive and analytical cross-sectional study was carried out with the objective of determining the prevalence of nasal carriers of *Staphylococcus aureus* in a population of students of the Medicine career of the Faculty of Medical Sciences of the National University of Rosario, the sensitivity profile to the antibacterials of the isolated strains and the existence of risk factors associated with nasal colonization.

**Materials and methods:** Samples of nasal secretions were obtained by swabbing from both nostrils and a survey was administered in search of risk factors associated with colonization. The samples were sown in the selective and differential medium salty mannitol agar (Merck®) and incubated for 18-24 hours at 37°C. Conventional biochemical tests were used for identification: coagulase, DNase (BBL® - DNase Test Agar) and mannitol fermentation. The sensitivity to AMB was evaluated by the diffusion method (Kirby-Bauer). The presence of induction of resistance to clindamycin by erythromycin was sought by means of the so-called D-test. For the statistical analysis, the IBM SPSS Statistics software, version 17.0, was used. The comparisons were made based on the type of variable under evaluation:  $\chi^2$  tests, or Fisher's exact probability (for the qualitative ones), and Mann-Whitney U or Student's t-test, depending on the type of distribution of the quantitative variable. A significance level of  $p < 0.05$  was used.

**Results:** The sample was made up of 1568 students, 1056 (67%) female and 512 (34%) male. The total number of students with SA nasal carriers was 397 (25.3%), 249 (62.7%) being women and 148 (37.3%) men. Of the 397 SA isolates, 376 (94.7%) were found to be sensitive to methicillin (SAMS) and 20 (5.3%) were resistant (MRSA). The results obtained in terms of resistance to erythromycin and clindamycin in MRSA strains show that these drugs are not a valid alternative for the empirical treatment of infections due to this type of microorganism. Although quinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole maintain, for the moment, their activity, systematic monitoring in the population is necessary. Regarding risk factors, male sex and diabetes were associated with nasal colonization by SA.

**Conclusions:** The detection of this microorganism in the nostrils of medical students is very useful to avoid horizontal transmission and prevent possible dissemination in the carrier, causing infections with different levels of severity.

**Key words:** prevalence, nasal carriage, risk factors, students, *Staphylococcus aureus*, medicine.

## Introducción

*Staphylococcus aureus* (SA) fue descrito por primera vez en 1880 por el cirujano británico Alexander Ogs-ton quien observó bajo el microscopio pus proveniente de la herida quirúrgica de uno de sus pacientes. Hoy sabemos que SA es un coco gram positivo que forma parte de la microbiota habitual humana y animal y se lo considera uno de los agentes etiológicos infecciosos más relevantes a nivel mundial.<sup>1-3</sup> Esto no solo se debe a su extenso arsenal patogénico y a su habilidad para producir infecciones de diversa gravedad sino también a su capacidad para desarrollar resistencia a los fármacos antibacterianos.<sup>2-4</sup>

La penicilina, descubierta en 1928 por Alexander Fleming, constituyó la primera terapéutica en las infec-

ciones por SA. En 1944, dos años después de su introducción en el mercado y de la masificación en su uso, aparecieron los primeros reportes de cepas resistentes a este fármaco.<sup>5</sup> Ese mismo año Kirby observó que la resistencia *in vitro* a penicilina se relaciona con la producción de enzimas hidrolíticas (penicilinasas) que habían sido ya descritas por Abraham y Chain en *Escherichia coli* (1940).<sup>6</sup> En respuesta, varios años después (1959) aparecieron las primeras penicilinas semisintéticas, también llamadas antiestafilocócicas (metecilina, oxacilina y derivadas) pero en 1961 se reportó en Reino Unido el primer caso de SA resistente a la metecilina (SAMR). Las penicilinas antiestafilocócicas se volvieron ineficaces debido a la aparición de mutaciones en las Proteínas Ligadoras de Penicilina (PLP o PBP) siendo denominadas

PLP2a o PBP2a. Las PLP mutadas poseen baja afinidad por betalactámicos y permiten la síntesis de pared bacteriana aún en presencia de dichos antibacterianos. La mutación se encuentra codificada en el gen *mecA* presente en un elemento cromosómico móvil denominado *cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec)*.<sup>2, 3, 7</sup>

El *SCCmec* puede medir entre 21 y 67 Kb siendo sus principales componentes el gen *mecA*, del que hablamos anteriormente, y el complejo *ccr (cassette chromosome recombinase)* cuyos genes codifican a las recombinasas necesarias para la integración/escisión del cassette en el cromosoma bacteriano. Los eventos de recombinación entre los complejos *ccr* y *mecA* permiten subdividir a los *SCCmec* en varios tipos y así clasificar a las cepas SAMR según el tipo que posee.<sup>7</sup> Los tipos I, II y III pertenecen a clones asociados a cepas hospitalarias (SAMR-AH), poseen resistencia a múltiples antibacterianos y son de tamaño relativamente grande lo que hace que su movilización horizontal sea difícil. Por otro lado, los asociados a cepas comunitarias (SAMR-AC), como el *SCCmec* tipo IV, tienen un tamaño mucho más pequeño y no confieren resistencia a varios fármacos simultáneamente.

Las diferencias moleculares entre las cepas SAMR-AC y SAMR-AH no se limitan solo a estos genes. De hecho, la presencia del gen que codifica la leucocidina de Pantone-Valentine (PVL), una exotoxina capaz de lisar leucocitos es altamente infrecuente en cepas hospitalarias pero no en cepas comunitarias.<sup>3, 4, 8</sup> La presencia de PVL está asociada a mayor gravedad en infecciones de piel y partes blandas (IPPB) y neumonías necrotizantes.

Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SAMR-AC aparecen principalmente en niños y adultos jóvenes, con escasas comorbilidades y sin contacto con el sistema de salud. Los brotes ocurren generalmente en comunidades cerradas (guarderías, cárceles, etc.) así como en personas que practican deportes de contacto<sup>9</sup> siendo las infecciones de piel y a los tejidos blandos (IPPB) la forma de presentación más frecuente. Las infecciones por SAMR-AH, por otro lado, aparecen en personas con contacto con el sistema de salud, frecuentemente adultos mayores y/o con patologías de base. Las infecciones más comúnmente asociadas a SAMR-AH son bacteriemias, infecciones del tracto urinario, de herida quirúrgica o infecciones asociadas a catéter.

Con respecto a la sensibilidad a los fármacos antimicrobianos, tanto SAMR-AC como SAMR-AH presentan resistencia a betalactámicos (excepto a las modernas cefalosporinas antiestafilocócicas) y pueden presentar

resistencia a otros grupos de antibióticos; SAMR-AC es característicamente más sensible a estos últimos, probablemente debido a que posee un *SCCmec* de menor tamaño. Se han evidenciado cepas de SAMR-AC resistentes a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas;<sup>10</sup> si estas tres resistencias se presentan juntas constituyen el fenotipo *MLS<sub>B</sub>*, caracterizado por una modificación del sitio de acción mediado por el gen *erm* y/o un mecanismo de eflujo. Las quinolonas, las tetraciclinas y la trimetoprima-sulfametoxazol son grupos que, en general, conservan actividad contra SA aunque existen reportes aislados de resistencia a estos fármacos.

La importancia epidemiológica de SA, en particular de SAMR, radica en su capacidad de producir colonización intermitente de las fosas nasales, pudiendo ser un punto de partida para infecciones de diversa gravedad en el portador. SA está presente en las fosas nasales del 20-30% de la población sana,<sup>4</sup> hecho que se conoce como portación. Dicha colonización puede ser de tipo persistente o intermitente, predominando esta última. El riesgo de desarrollo de infección en portadores es 1,8 veces mayor con respecto a los no portadores; los patrones de portación persistente conllevan mayor riesgo en comparación a los patrones intermitentes.<sup>4, 11</sup> Asimismo, la colonización nasal permite la diseminación en comunidades cerradas y ambientes hospitalarios, hecho que convirtió a esta bacteria en un problema epidemiológico.

Las infecciones por SAMR-AC han aumentado en los últimos años y se han reportado infecciones intrahospitalarias causadas por SA con perfil comunitario. Los estudiantes de medicina colonizados, por su frecuente contacto con efectores de salud, pueden fungir como vector para la diseminación de esta bacteria.

## Objetivos

Se realizó un estudio descriptivo y analítico transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* en una población de estudiantes de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario durante el período 2014-2017, el perfil de sensibilidad a los antibacterianos de las cepas aisladas y la existencia de factores de riesgo asociados a la colonización nasal.

## Material y Métodos

El presente trabajo de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de

Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Debido a la naturaleza sensible de los datos utilizados las muestras fueron anonimizadas y se obtuvo el consentimiento firmado para todos los participantes.

Se obtuvieron muestras de secreciones nasales mediante hisopado de ambas narinas. Además, se administró una encuesta en búsqueda de factores de riesgo asociados con la colonización. Las muestras se sembraron en el medio selectivo y diferencial agar manitol salado (Merck®) e incubadas durante 18-24 horas a 37°C. Para la identificación de las colonias sospechosas se utilizaron pruebas bioquímicas convencionales: coagulasa, DNAsa (BBL® - DNase Test Agar) y fermentación de manitol.

La sensibilidad a los AMB fue evaluada por el método de difusión (Kirby-Bauer), según las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI),<sup>13</sup> ensayándose eritromicina (Eri), clindamicina (Cli), levofloxacina (Levo), cefoxitina (Fox), trimetoprima-sulfametoxazol (TMS). La presencia de inducción de la resistencia a clindamicina por eritromicina se buscó mediante el denominado D-test.

Las variables incluidas en la investigación fueron las siguientes: edad, sexo, año de la carrera, si cursa alguna asignatura con prácticas hospitalarias, lavado de manos antes y después del contacto con un paciente, internaciones o cirugías en los últimos seis meses, utilización de antibióticos sistémicos en los últimos tres meses, utilización de corticoides nasales en los últimos tres meses, utilización de *sprays* nasales de otras drogas, tabaquismo y convivencia con tabaquistas, enfermedades crónicas: asma, rinitis crónica, sinusitis crónica, diabetes, infecciones bacterianas de la piel en los últimos tres meses.

Las cepas SAMR fueron analizadas mediante biología molecular para la detección del gen codificante de la Leucocidina de Panton-Valentine (LPV) por el "Pro-

grama de Epidemiología Molecular y Vigilancia de la Resistencia a Antimicrobianos" (IBR, CONICET) del Hospital I. Carrasco.

Para el análisis estadístico, se utilizó el software *IBM SPSS Statistics*, versión 17.0. Las comparaciones se efectuaron en función del tipo de variable bajo evaluación: pruebas de  $\chi^2$ , o probabilidad exacta de Fisher (para las cualitativas), y U de Mann-Whitney o t-Student, dependiendo del tipo de distribución de la variable cuantitativa. Se utilizó un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

## Resultados

La muestra quedó constituida por 1.568 estudiantes, 1.056 (67%) de sexo femenino y 512 (34%) de sexo masculino. El rango de edades fue desde los 17 a los 70 años, con un promedio de 22 años. La distribución entre los años de cursado fue homogénea (Tabla I).

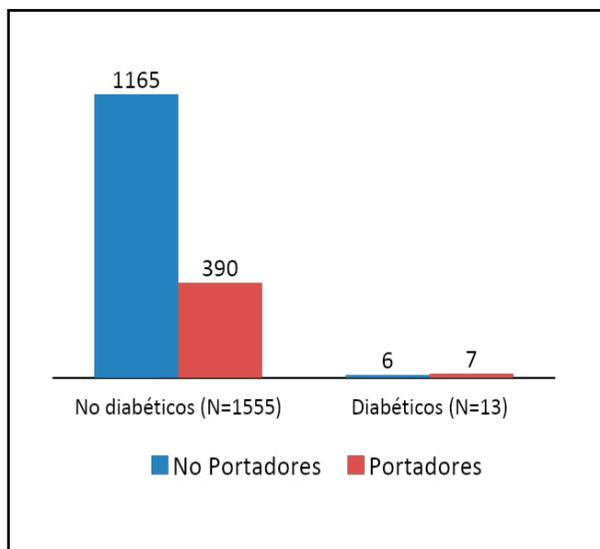
Según los registros de nuestro laboratorio, el total de estudiantes portadores nasales de SA fue de 397 (25,3%) siendo 249 (62,7%) mujeres y 148 (37,3%) hombres.

Se analizó la totalidad de estudiantes (hombres y mujeres) respecto a los factores de riesgo antes descriptos. La variable "Diabetes" se encontraba presente en un total de 13 (0,8%) estudiantes y la proporción de "Portadores" y "No portadores" en los grupos "Diabéticos" y "No diabéticos" fue de 1,16 y 0,33, respectivamente ( $p < 0,05$ ) (Gráfico I).

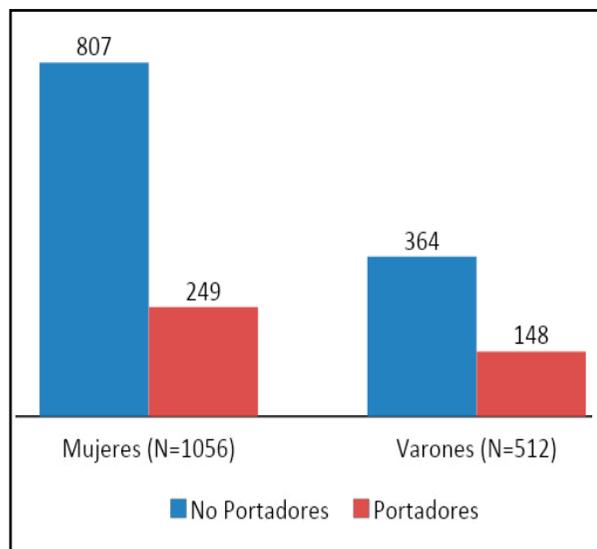
La variable "Asma" resultó ser positiva en un total de 66 estudiantes (4,2%). En el Gráfico II puede observarse que la proporción entre los estudiantes que la padecen o no respecto de la portación de SA, es diferente. Para los estudiantes libres de esta enfermedad es de 0,33, mientras que para los afectados el número de portadores es un tanto superior (0,53,  $p = 0,069$ ).

Año de cursado	Estudiantes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1°	285	18,2%	18,2%
2°	282	18%	36,2%
3°	404	25,8%	62%
4°	216	13,7%	75,7%
5°	190	12,1%	87,8%
6°	191	12,2%	100%
<b>Total</b>	<b>1.568</b>		

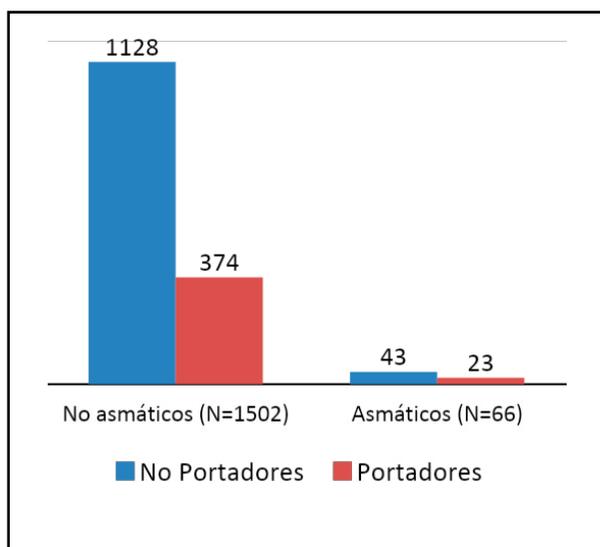
**Tabla I.** Distribución de la muestra por año de cursado.



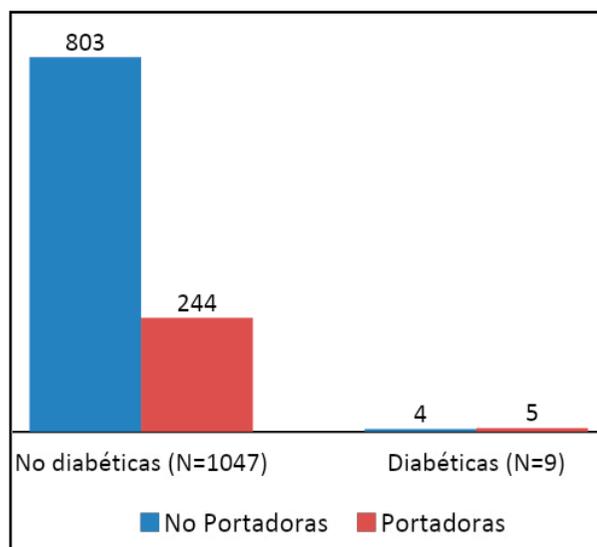
**Gráfico I.** Portación de SA con relación al padecimiento de diabetes.



**Gráfico III.** Portación de SA en relación al sexo.



**Gráfico II.** Portación de SA con relación al padecimiento de asma.

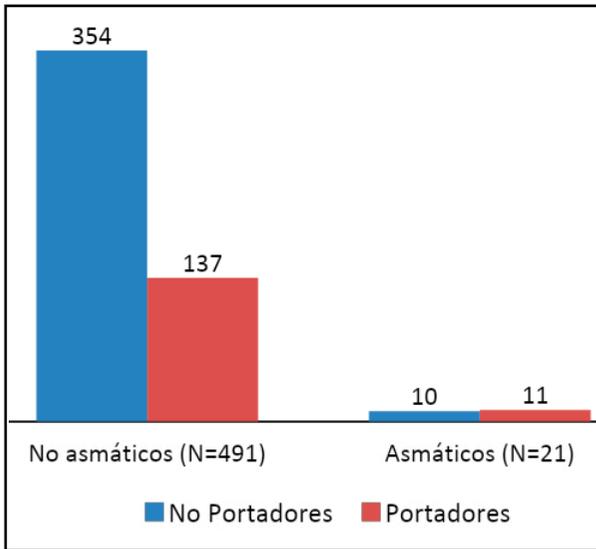


**Gráfico IV.** Portación de SA en estudiantes mujeres con relación al padecimiento de diabetes.

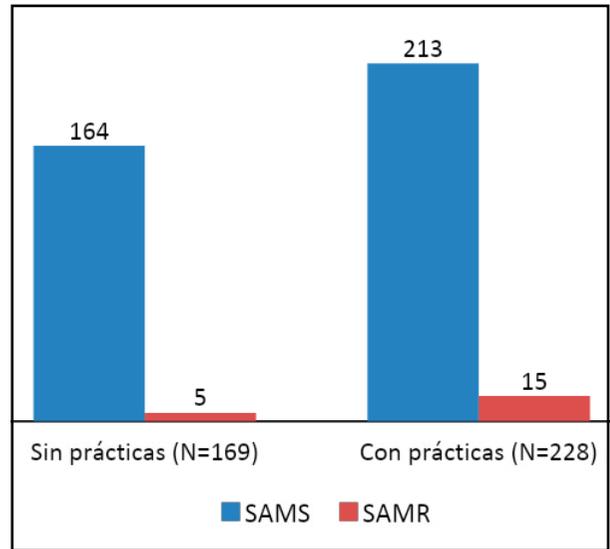
Si analizamos los datos asociados a la variable “Sexo” vemos cómo, sobre un total de 1.056 mujeres, 249 (23,6%) resultaron ser portadoras mientras que de 512 hombres los portadores fueron 148 (28,9%) (Gráfico III). La relación entre “Portadores” y “No portadores” para mujeres y hombres es 0,31 y 0,41, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

A partir de las diferencias expresadas anteriormente, se decidió evaluar primero el comportamiento de mujeres y hombres por separado. Del total de 1.056 mujeres,

9 eran diabéticas (0,9%) (Gráfico IV). Se observó que la proporción entre las “Portadoras” y “No portadoras” de SA se vio afectada por la presencia o ausencia de esta comorbilidad; para las estudiantes no diabéticas es de 0,30 mientras que para las diabéticas es de 1,25 ( $p < 0,05$ , IC 90%). El análisis dentro del grupo de varones no arrojó diferencias probablemente debido a la menor proporción de individuos diabéticos ( $n=4$ , 2 portadores y otros 2 no portadores).



**Gráfico V.** Portación de SA en estudiantes varones en relación al padecimiento de asma.



**Gráfico VI.** Resistencia a la meticilina en relación a las prácticas hospitalarias.

En cuanto al resto de variables, para el grupo de hombres encuestados se encontraron resultados significativos respecto de “Asma”. En el Gráfico V se observa que, del total de 512 varones, 21 declararon ser asmáticos (4,1%). Asimismo, podemos observar que las proporciones entre varones con o sin dicho padecimiento en relación al estado de portación son diferentes; para los estudiantes “No asmáticos” es de 0,39 mientras que para los “Asmáticos” es 1,1 ( $p < 0,05$ ). El grupo de mujeres evaluadas no arrojó diferencias significativas en cuanto a esta variable ( $p = 0,61$ ).

Los demás parámetros contemplados en el estudio no arrojaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

En lo referido al estudio de sensibilidad a los antimicrobianos, nuestro estudio concluyó que de las 397 cepas aisladas de SA, 376 (94,7%) resultaron ser sensibles a la meticilina (SAMS) y 20 (5,3%) fueron resistentes (SAMR).

Las prácticas hospitalarias *per se* no parecen ser un factor de riesgo para la portación de SA ( $p = 0,23$ ) pero al realizar la confrontación entre variables para los grupos de estudiantes “Portadores” y “No portadores” de SAMS y SAMR la variable “Prácticas Hospitalarias” mostró diferencias. De los 169 alumnos sin tales actividades, 164 (97%) resultaron colonizados con SAMS y 5 (3%) con SAMR; mientras que de los 228 alumnos que sí realizaron prácticas hospitalarias, 213 (93,4%) resultaron colonizados con SAMS y 15 (6,6%) con SAMR (Gráfico

VI). De ello resulta que la proporción de estudiantes colonizados con SAMR y que no concurren a prácticas hospitalarias es de 0,03 mientras que en el caso de los que sí concurren asciende a 0,07 ( $p < 0,05$ ).

Para confirmar o descartar los factores de virulencia que corresponden a cepas AC-SAMR se realizó PCR en búsqueda del gen que codifica la PVL en 14 aislamientos. Se obtuvo resultado positivo en 13 de ellos (92,9%) por lo que fueron consideradas como AC-SAMR (Tabla II).

### Discusión

Las tasas de colonización nasal halladas durante este estudio no difieren de las reportadas en la literatura para la población general<sup>4,11</sup> tanto para cepas de SA (20-25%) como de SAMR (2-6%).

Si bien las prácticas hospitalarias no influyeron en la tasa de colonización por SA sí resultaron ser un factor asociado a la portación de cepas SAMR. Además, al estudiar estos aislamientos por biología molecular, vimos que presentaron PVL por lo cual fueron adquiridas en la comunidad (AC-SAMR) y no en ambiente hospitalario, como se podría pensar. Estos resultados concuerdan con lo previamente reportado por nuestro grupo de investigación.<sup>12</sup>

Los hallazgos obtenidos en cuanto a la resistencia a eritromicina y clindamicina en cepas SAMR demuestran que estos fármacos no son una alternativa válida

Cepa	Año de la carrera	PVL	Resistencia acompañante	D-Test
184	1	+	Eritromicina y Clindamicina	+
534	5	+	Eritromicina y Clindamicina	-
540	5	+	No	
644	2	+	Eritromicina y Clindamicina	+
770	3	+	No	
852	3	+	Eritromicina y Clindamicina	+
885	3	+	No	
986	2	-	No	
1074	6	+	No	
1119	4	+	Eritromicina y Clindamicina	+
1219	2	+	Eritromicina y Clindamicina	+
1330	1	+	No	-
1370	5	+	Eritromicina y Clindamicina	+
1521	5	+	Eritromicina y Clindamicina	+

**Tabla II.** Biología molecular de los aislamientos SAMR y resistencias acompañantes.

para el tratamiento empírico de infecciones debidas a este tipo de microorganismos. Si bien quinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol mantienen, por el momento, su actividad, son necesarios monitoreos sistemáticos en la población.

En lo que concierne a los factores de riesgo, el sexo masculino y la diabetes se asociaron a la colonización nasal por SA. Este hecho ha sido reportado por varios autores<sup>14,15</sup> en la literatura internacional, pero el presente estudio es uno de los primeros en tomarlo en consideración para nuestra población.

### Conclusiones

La detección de este microorganismo en fosas nasales de estudiantes de medicina es de gran utilidad para evitar la transmisión horizontal y prevenir posibles di-

seminaciones en el portador causando infecciones con diferente nivel de gravedad.

El índice de portación de cepas SAMR en estudiantes de medicina demuestra la importancia de las cepas SAMR adquiridas en la comunidad en la población argentina. Debido a esto recomendamos la pesquisa en el equipo de salud y en pacientes que deban someterse a procedimientos invasivos o con factores de riesgo como se demostró para la diabetes.

Según los datos obtenidos recomendamos que el tratamiento empírico inicial y la profilaxis prequirúrgica se deberían realizar con TMS o levofloxacina.

### Agradecimientos

Al Doctor Oscar Bottasso, a la Doctora Adriana Ombrella y a la Licenciada María Isabel Luciano

### Bibliografía

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, y col., WHO Pathogens Priority List Working Group. *Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis*. The Lancet. Infectious diseases, 18(3):318-27, 2018.
2. Santajit S, Indrawattana N. *Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens*. Biomed Res Int 2016:2475067, 2016.
3. Lakhundi S, Zhang K. *Methicillin-resistant staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution, and*

- epidemiology*. *Clinical microbiology reviews*, 31(4):e00020-18, 2018.
4. Blaser M J, Bennett JE. *Staphylococcus aureus*. En: Yok-Ai Que y Philippe Moreillon (Ed.). *Enfermedades infecciosas: principios y práctica* (pp. 2356-2392). Elsevier, 2015.
  5. Kirby WM. *Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci*. *Science* (New York, N.Y.) 99:452-553, 1944.
  6. Abraham EP, Chain E. *An enzyme from bacteria able to destroy penicillin*. *Rev Infectious Dis* 10(4): 677-8, 1940.
  7. Uehara Y. *Current Status of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec)*. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(1):86, 2022.
  8. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina de origen comunitario*. *Enf Infecc Microbiol Clínica* 26 (Suppl 13):19-24, 2008.
  9. Jiménez Truque N, Saye EJ, Soper N, y col. *Longitudinal assessment of colonization with Staphylococcus aureus in healthy collegiate athletes*. *J Pediatric Infectious Dis Soc* 5(2):105-113, 2016.
  10. Pardo L, Machado V, Cuello D, y col. *Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and their associated genotypes in Staphylococcus aureus isolates from a tertiary level public hospital of Uruguay*. *Rev Arg Microbiol* 52(3):202-10, 2019.
  11. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. *Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks*. *Clin Microbiol Rev* 10(3):505-20, 1997.
  12. López N, Puig C, Notario R, y col. *Portación nasal de Staphylococcus aureus meticilino resistentes en poblaciones de la comunidad*. *Rev Med Rosario* 80:59-62, 2014.
  13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria*. 2016.
  14. Munckhof WJ, Nimmo GR, Schooneveldt JM, y col., 2009. *Nasal carriage of Staphylococcus aureus, including community-associated methicillin-resistant strains, in Queensland adults*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 15(2):149-55, 2009.
  15. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, y col. *Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management*. *Clin Microbiol Rev* 28(3):603-61, 2015.

## PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES EMBARAZADAS

JAVIER CHIARPENELLO<sup>1,2</sup>, CECILIA PÉREZ<sup>4</sup>, ANA BAELLA<sup>3</sup>, AGUSTINA RIVA<sup>4</sup>, CAMILA PONCE DE LEÓN<sup>4</sup>

1) Jefe del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina; 2) Centro de Endocrinología de Rosario, 3) Miembro titular del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario; 4) Concurrencia de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La vitamina D es una vitamina liposoluble relacionada con la homeostasis del calcio y el fósforo. Su deficiencia afecta el desarrollo y la mineralización ósea fetal y ha sido identificada como un factor de riesgo para complicaciones tales como diabetes gestacional, preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacer. El presente estudio fue diseñado para evaluar el nivel de insuficiencia de vitamina D en embarazadas con endocrinopatías.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron 50 embarazadas con diagnóstico de diabetes, hipotiroidismo e hipertiroidismo, entre 15 y 45 años de edad y en ellas se midió la 25 (OH) VD en sangre en las primeras consultas ambulatorias.

**Resultados:** En base a la evidencia muestral se obtuvo que el 68% de las pacientes evaluadas presentaron deficiencia e insuficiencia de vitamina D y un 32% manejó niveles deseados. El valor promedio de 25 (OH) VD fue de 33,8 ng/ml en el verano, 27 ng/ml en otoño, 15,8 ng/ml en invierno y 30,2 ng/ml en primavera, destacándose los valores medios más elevados en primavera-verano y los más bajos en invierno-otoño.

**Conclusión:** la prevalencia de insuficiencia de vitamina D es elevada en embarazadas, por lo que se considera una población de riesgo y se sugiere indicar suplementación en todos los casos.

### ABSTRACT:

**Introduction and objectives:** Vitamin D is a fat-soluble vitamin related to the homeostasis of calcium and phosphorus. Its deficiency affects fetal bone development and mineralization and has been identified as a risk factor for complications such as gestational diabetes, preeclampsia, preterm delivery, and low birth weight. The present study was designed to evaluate the level of vitamin D insufficiency in pregnant women with endocrinopathies.

**Materials and methods:** 50 pregnant women with a diagnosis of diabetes, hypothyroidism and hyperthyroidism, between 15 and 45 years of age, were included. The 25 (OH) VD in blood was measured in the first outpatient visits.

**Results:** Based on the sample evidence, it was obtained that 68% of the patients evaluated presented deficiency or insufficiency of vitamin D and 32% managed desired levels. The average value of 25 (OH) VD was 33.8 ng/ml in summer, 27 ng/ml in autumn, 15.8 ng/ml in winter and 30.2 ng/ml in spring, standing out the mean values. highest in spring-summer and lowest in winter-autumn.

**Conclusion:** the prevalence of vitamin D insufficiency is high in pregnant women, which is why it is considered a population at risk and it is suggested to indicate supplementation in all cases.

**Key words:** vitamin d and pregnancy; deficiency; insufficiency; vitamin D; endocrinopathies.

## Introducción

La vitamina D (VD) es una vitamina liposoluble relacionada con la homeostasis del calcio y el fósforo. La baja exposición a la luz solar y el pobre consumo de alimentos ricos en vitamina D puede causar hipovitaminosis D, tanto en gestantes como en el feto. Esta deficiencia afecta el desarrollo y la mineralización ósea fetal y ha sido identificada como un factor de riesgo para complicaciones tales como diabetes gestacional (DG), preeclampsia (PE), parto pretérmino y bajo peso al nacer.<sup>1</sup>

La deficiencia de vitamina D (DVD) se identifica como un problema de salud pública en muchos países, y las mujeres embarazadas han sido identificadas como un grupo de alto riesgo, entre quienes la prevalencia de DVD está entre 20 y 40% .<sup>2</sup>

La producción endógena durante la exposición a la luz solar es la principal fuente de vitamina D, mientras que la procedente de la ingesta alimentaria es de menor importancia. Sin embargo, su contribución relativa es variable ya que depende de múltiples factores, como la edad, la latitud, la estación, las horas de exposición al sol, el uso de cremas solares, la contaminación del aire, la vestimenta, la pigmentación de la piel y los patrones dietéticos. La nutrición y los estilos de vida relacionados con la vitamina D se deben controlar durante el embarazo por su papel clave en el mantenimiento de la salud esquelética y extraesquelética de las madres y los recién nacidos.<sup>3</sup>

Estudios recientes enfatizan la importancia de los roles no clásicos de vitamina D durante el embarazo y relacionan la DVD en el embarazo con PE, resistencia a la insulina, DG, vaginosis bacteriana y mayor frecuencia de cesárea. Se ha documentado una asociación entre DVD materna (<14,4 ng/ml - <50 nmol/L) y mayor riesgo de DG. También se observó que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de PE.<sup>2</sup>

Los niveles adecuados de vitamina D también son importantes para la salud del feto y del recién nacido, y la pobre mineralización esquelética en el útero debido a DVD puede manifestarse en el recién nacido como raquitismo congénito, osteopenia o craneotabes.<sup>2</sup>

La DVD materna es uno de los principales factores de riesgo de DVD en la infancia, ya que en las primeras 6 a 8 semanas de vida, los recién nacidos dependen de la vitamina D transferida a través de la placenta mientras están en el útero<sup>2</sup>.

Estudios observacionales han demostrado que nive-

les bajos de vitamina D durante el embarazo y la DVD en la infancia se han relacionado con el aumento de otras manifestaciones no esqueléticas, como una mayor incidencia de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior y sibilancias recurrentes en los primeros cinco años de vida.<sup>2</sup>

Los niveles séricos de 25(OH)D son los mejores indicadores del estado de vitamina D. El punto de corte para definir el estado de esta vitamina en base a los valores de 25(OH)D es discutible. La *Endocrine Society* (EE. UU.) propone DVD en presencia de niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/mL (70 nmol/L) e insuficiencia entre 20-30 ng/mL. En la práctica clínica, una paciente tendría niveles suficientes si la concentración de 25(OH)D es superior a 30 ng/mL.<sup>2</sup>

En la mayoría de los países no se realiza el seguimiento de los niveles séricos de 25(OH)D durante el embarazo; sin embargo, se recomienda la monitorización de dichos niveles al principio y en la mitad del embarazo en aquellas mujeres con uno o más factores de riesgo de DVD como por ejemplo: el uso de protector solar con un factor de protección de 30, personas con piel más oscura, uso de determinadas vestimentas según las culturas, daño en la piel como las quemaduras, reducen la producción de vitamina D; la estación del año y la hora del día de la exposición, la contaminación atmosférica y el cielo nublado pueden actuar como pantalla; la escasa ingesta de vitamina D, ya que pocos alimentos la contienen en cantidades elevadas (pescado azul, yemas de huevo), la obesidad, malabsorción de grasas, como ocurre con el uso de quelantes de ácidos biliares (colestiramina), en la fibrosis quística, enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn, entre otros. También, con el uso de anticonvulsivos, glucocorticoides y fármacos utilizados en el tratamiento del VIH, insuficiencia hepática grave, enfermedad granulomatosa crónica, ciertos linfomas e hipoparatiroidismo primario, los pacientes tienen un alto riesgo de DVD.

En consecuencia, al monitorizar a estas pacientes (y suplementarlas), se reduciría el riesgo de DVD durante el embarazo, así como los efectos negativos sobre la madre y el feto; sin embargo, aún se desconoce la dosis apropiada de suplementos de vitamina D para mujeres embarazadas para prevenir DVD.<sup>2</sup>

**Hipótesis:** Las pacientes gestantes con endocrinopatías concomitantes presentan valores de vitamina D insuficientes.

### Objetivos

- Conocer el estado de vitamina D en pacientes embarazadas con endocrinopatías
- Evaluar la magnitud de la insuficiencia de vitamina D en embarazadas con endocrinopatías
- Evaluar las concentraciones de vitamina D según mes y estación del año

### Materiales y métodos

**Tipo de estudio:** Observacional, transversal, retrospectivo y prospectivo

**Área de estudio:** este estudio se realizó en el servicio de Endocrinología del "Hospital Provincial del Centenario", de la ciudad de Rosario (Santa Fe, Argentina. Latitud -32,9468200), que es un efector de tercer nivel de complejidad y recibe derivaciones desde los centros de salud provinciales y desde el consultorio de "Alto riesgo de Obstetricia" del mismo nosocomio.

**Población estudiada:** Durante el período comprendido entre el 01/01/22 al 01/01/23 se evaluaron pacientes embarazadas con diagnóstico de hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes, que fueron derivadas desde otros servicios o centros de salud provinciales.

### Criterios de inclusión:

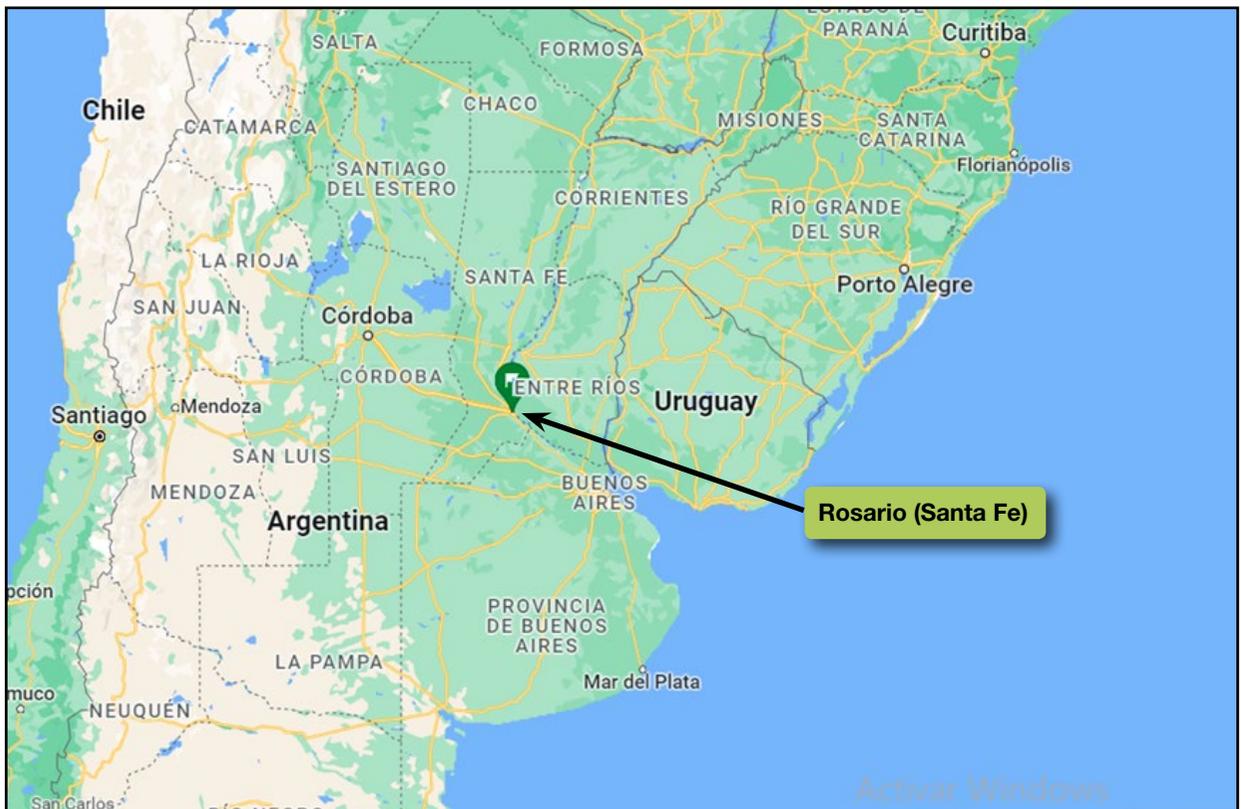
- Mujeres embarazadas entre 18 y 45 años
- Diagnóstico de hipotiroidismo, hipertiroidismo o diabetes que sean derivadas a nuestro servicio

### Criterios de exclusión:

- Síndromes malabsortivos (fibrosis quística, enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Linfomas
- Hipoparatiroidismo primario
- Uso de los siguientes fármacos: anticonvulsivos, glucocorticoides y antirretrovirales

### Resultados

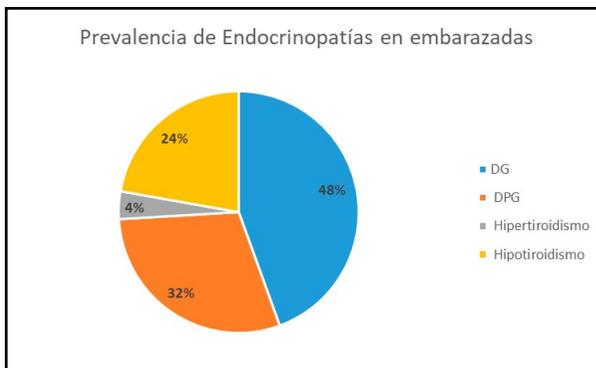
En este estudio se evaluaron pacientes embarazadas con endocrinopatías, que fueron controladas por consultorio externo del servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina, durante el período comprendido entre el 01/01/22 al 01/01/23. En el siguiente gráfico se puede apreciar la geolocalización de nuestra ciudad, la cual presenta una latitud de -32,9468200.



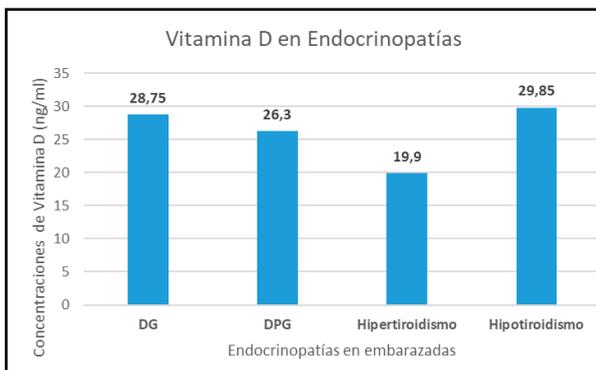
Se analizaron un total de 50 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad de las mismas se ubicó entre 18 y 45 años, se encontraban cursando diferentes trimestres de gestación (7 – 37,4 semanas), y el dosaje de vitamina D se realizó en distintos momentos del año. En cuanto a la prevalencia de endocrinopatías en las pacientes estudiadas se distingue que un 48% de las mismas presentan diabetes gestacional, 32% diabetes pregestacional, 24% hipotiroidismo y un 4% tenía hipertiroidismo (Gráfico 1).

Dentro de las primeras consultas se solicitó a todas las pacientes, la 25 (OH) D plasmática. Como se puede observar en el Gráfico 2, no se encontraron diferencias significativas en el valor medio hallado de vitamina D según las diferentes endocrinopatías. De las mujeres estudiadas, 1 paciente (2%) presentó un valor de 25 (OH) D <10 ng/ml, 13 pacientes (26%) entre 10 y 19 ng/ml, 20 casos (40%) presentaron valores entre 20 y 29 ng/ml y se hallaron 16 pacientes (32%) con una concentración

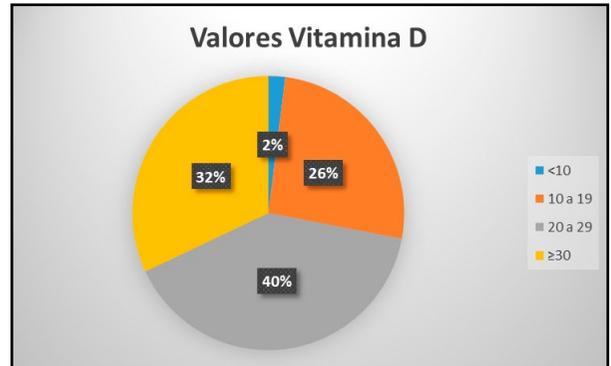
≥30 ng/ml. En base a la evidencia muestral se concluye que el 68% de las pacientes evaluadas presentaron deficiencia e insuficiencia de vitamina D y un 32% manejó niveles deseados. (Gráfico N°3).



**Gráfico 1.** Prevalencia de endocrinopatías en embarazadas. DG: diabetes gestacional; DPG: diabetes pregestacional.



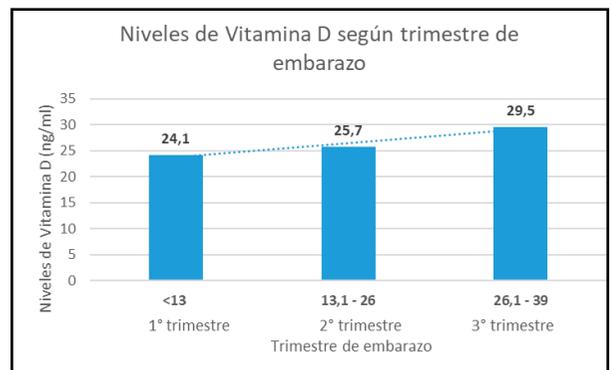
**Gráfico 2.** Concentraciones de vitamina D en endocrinopatías. DG: diabetes gestacional; DPG: diabetes pregestacional.



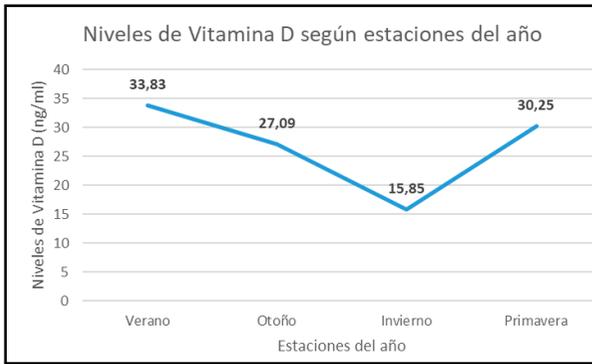
**Gráfico 3.** Evaluación de los niveles de Vitamina D: deficiencia severa (<10 ng/ml), deficiencia (10-19 ng/ml), insuficiencia (20-29 ng/ml) y niveles deseados (≥30 ng/ml).

En el gráfico 4 se observa una ligera tendencia al alza en los valores de vitamina D hacia el tercer trimestre del embarazo, no siendo significativa esta distinción.

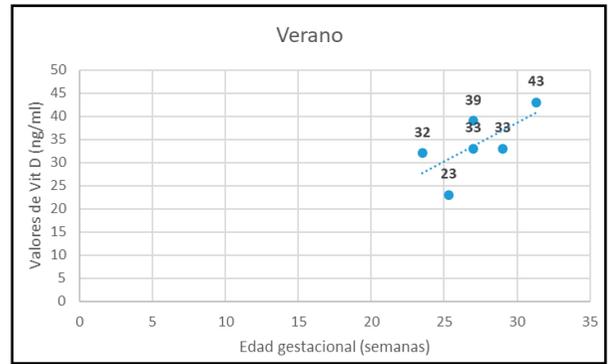
En los gráficos 5 y 6 se pueden observar los valores de vitamina D según mes y estación del año, evidenciándose el pico más alto en el mes de febrero (verano) para posteriormente presentar una tendencia descendente hacia el invierno, mostrando el punto más bajo en el mes de julio, y luego comenzar un ascenso desde el mes de septiembre (primavera) nuevamente, hasta llegar al punto más elevado en verano.



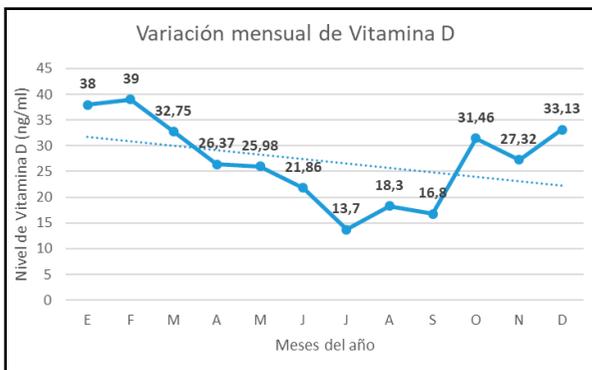
**Gráfico 4.** Valores de Vitamina D según trimestre de embarazo.



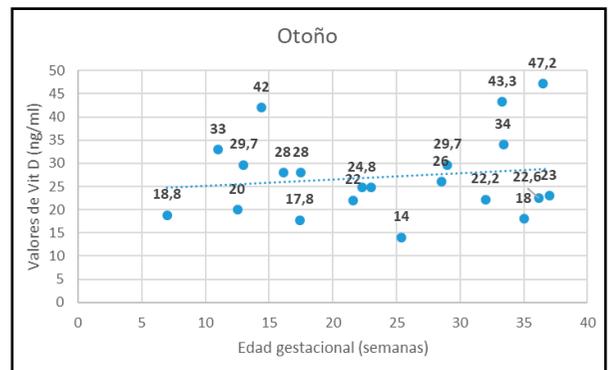
**Gráfico 5.** Comparación de los niveles de Vitamina D según las estaciones del año en la que consultaron las pacientes.



**Gráfico 7.** Valores de Vitamina D en verano.



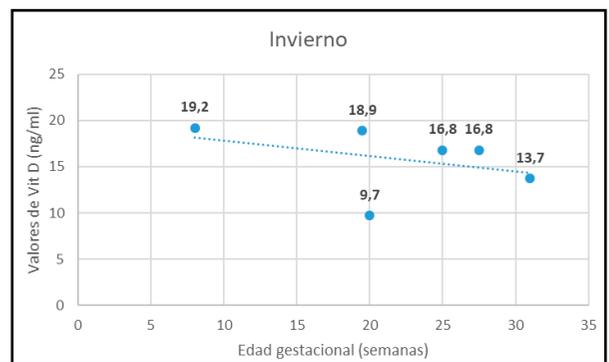
**Gráfico 6.** Comparación de los niveles de Vitamina D según los meses del año en la que consultaron las pacientes (E: enero – D: Diciembre).



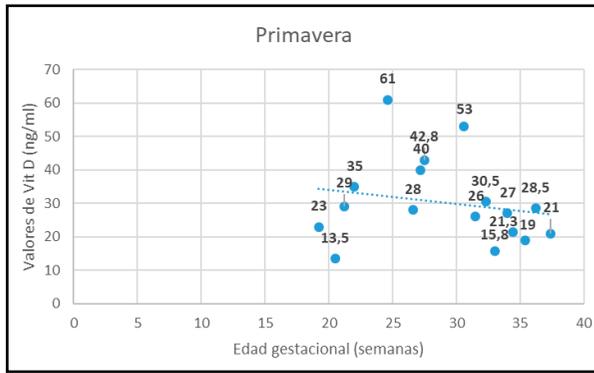
**Gráfico 8.** valores de Vitamina D en otoño.

En los gráficos 7, 8, 9 y 10 se pueden observar los valores de 25 (OH) D según la edad gestacional de cada paciente y la respectiva estación del año en las que fueron dosadas. El valor promedio de la misma (según las diferentes estaciones) fue de 33,8 ng/ml (23-43 ng/ml) en el verano, 27 ng/ml (14-47,2 ng/ml) en otoño, 15,8 ng/ml (9,7-19,2 ng/ml) en invierno y 30,2 ng/ml (13,5-61) en primavera, destacándose los valores medios más elevados en verano y primavera.

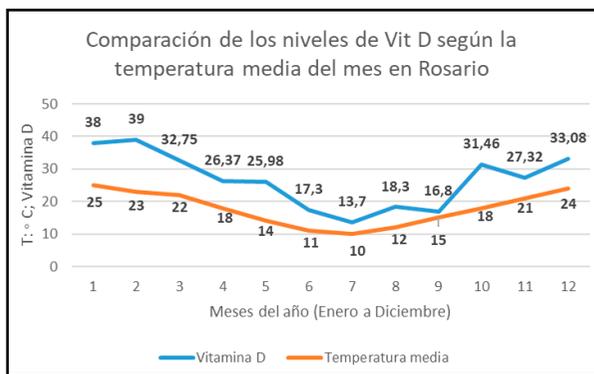
En el gráfico 11 se analiza la comparación de los niveles de vitamina D según la temperatura media del mes de la ciudad de Rosario, evidenciándose una correlación directa entre la tendencia a la baja en las concentraciones de 25 (OH) D y el descenso de temperatura y un aumento en las concentraciones de la misma a la par que aumenta la temperatura.



**Gráfico 9.** Valores de Vitamina D en invierno.



**Gráfico 10.** Valores de Vitamina D en primavera.



**Gráfico 11.** Comparación de los niveles de Vitamina D según la temperatura media del mes de Rosario.

**Discusión**

La nutrición y los estilos de vida relacionados con la vitamina D se deben controlar durante el embarazo por su papel clave en el mantenimiento de la salud esquelética y extraesquelética de las madres y los recién nacidos. Si bien no existe consenso con respecto a las concentraciones óptimas de 25(OH)D durante el embarazo, el nivel subóptimo es prevalente en poblaciones de mujeres embarazadas en todo el mundo.<sup>4</sup> Esta deficiencia afecta el desarrollo y la mineralización ósea fetal y ha sido identificada como un factor de riesgo para complicaciones tales como diabetes gestacional, preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacer.<sup>1</sup> Estudios recientes enfatizan la importancia de los roles no clásicos de vitamina D durante el embarazo y relacionan la DVD con resistencia a la insulina y mayor frecuencia de cesáreas.<sup>2</sup> A pesar de la evidencia en la literatura de una alta prevalencia de hipovitaminosis D, no hay consenso

sobre el uso de suplementos a nivel poblacional en mujeres embarazadas.

La producción endógena durante la exposición a la luz solar es la principal fuente de vitamina D, mientras que la procedente de la ingesta alimentaria es de menor importancia. Sin embargo, su contribución relativa es variable ya que depende de múltiples factores, como la edad, la latitud, la estación del año, las horas de exposición al sol, el uso de cremas solares, la contaminación del aire, la vestimenta, la pigmentación de la piel y los patrones dietéticos.<sup>3</sup> En el ser humano, el principal aporte proviene de la síntesis cutánea por acción de la radiación ultravioleta B (UVB) y en menor medida de los alimentos. La vitamina D3 o D2 es hidroxilada en primer lugar en la posición 25 de la molécula, mediante la 25-hidroxilasa hepática, originándose el 25 hidroxicoalciferol (25OHD), también denominado calcifediol o calcidiol, la forma circulante más abundante de VD. Su concentración media en sangre es de 20-50 ng/mL (50-125 nmol/L) y tiene una vida promedio de aproximadamente 3-4 semanas. Posteriormente, en las células tubulares renales se produce otra hidroxilación por la 1-hidroxilasa que genera la 1,25 dihidroxi-vitamina D (1,25OH2D), el metabolito hormonalmente más activo de este sistema endocrino. Su principal función es el mantenimiento del metabolismo fosfo-cálcico. Además, tiene otras funciones autocrinas y paracrinas en todo el organismo.<sup>2,5</sup>

Durante el embarazo y la lactancia, ocurren cambios significativos en el metabolismo del calcio y vitamina D para satisfacer las necesidades requeridas para la mineralización ósea fetal. Los niveles plasmáticos de 1,25(OH)2D aumentan al principio del embarazo, alcanzan un pico en el tercer trimestre y vuelven a la normalidad durante la lactancia. El estímulo para el aumento de la síntesis de 1,25(OH)2 D no está claro, considerando que los niveles de PTH no cambian durante el embarazo. Un potente estímulo para la transferencia placentaria de calcio y la síntesis placentaria de VD es el péptido relacionado con la PTH (PTHrP), producido en los tejidos paratiroides y placentarios fetales, que aumenta la síntesis de VD. La PTHrP puede llegar a la circulación materna y actúa a través del receptor de PTH/PTHrP en riñón y huesos, siendo un mediador en el aumento de 1,25(OH)2 D y ayudando en la regulación de los niveles de calcio y PTH en el embarazo.<sup>6,7,8</sup>

Según un estudio de Urrutia-Pereira<sup>2</sup> la deficiencia de vitamina D se identifica como un problema de salud

pública en muchos países, y las mujeres embarazadas han sido identificadas como un grupo de alto riesgo, entre quienes la prevalencia oscila entre 20 y 40%. En otro estudio realizado en España, Rodríguez-Dehli y col.<sup>9</sup> demuestran una prevalencia del 27,4% de concentraciones de VD < 20 ng/ml y de un 62,7% de valores <30 ng/ml, hallazgos similares a los obtenidos en nuestra investigación donde se observa que la prevalencia de DVD (<20 ng/ml) fue de un 28% y al hablar de insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml) los valores se elevan a un 68%, siendo el rango de concentraciones entre 20 a 29 ng/ml el más encontrado en nuestra población. Con respecto a la prevalencia de hipovitaminosis D según las distintas endocrinopatías no se encontraron diferencias significativas en el valor medio hallado para cada una de ellas.

En cuanto a la variación estacional en las concentraciones plasmáticas de VD, se evidenció lo que describen diferentes trabajos a nivel mundial, que los niveles séricos aumentan en los meses de primavera-verano, presentando niveles deseados de vitamina D desde octubre

a finales de marzo, con pico máximo en el mes de febrero y descienden en otoño-invierno, registrándose valores de deficiencia a partir del mes de junio, (siendo el punto más bajo en el mes de julio), hasta septiembre, donde comienzan a aumentar nuevamente.<sup>4,8</sup> Se analizaron también los niveles de VD según la temperatura media de cada mes de la ciudad de Rosario durante el año del presente estudio, evidenciándose una correlación directa entre la tendencia a la baja en las concentraciones de VD y el descenso de temperatura y un aumento en las concentraciones de la misma a la par que aumentó la temperatura.

### Conclusión

De acuerdo con la prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D encontrada, parece razonable instaurar el cribado de VD y posterior suplementación durante el embarazo propuesto por varias sociedades científicas en todas las embarazadas y no solamente cuando existan factores de riesgo.<sup>3,10</sup>

### Bibliografía

- Olivar-Carreño K, Camargo-Agón L; Baldión M, y col. *Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos en Colombia*. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab 9:524-534, 2022
- Urrutia-Pereira M, Solé D. *Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood*. Rev Paul Pediatr 33(1):104-113, 2015.
- Blarduni E, Arrospide A, Galar M, y col. *Factores asociados a la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos*. An Pediatr 91:96-104, 2019.
- Pent MV, Baella AL, Chiarpenello J, y col. *Status de vitamina D y marcadores de metabolismo óseo en diabetes gestacional*. Rev Argent Endocrinol Metab 56:11-16, 2019.
- Varvasky, M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A y col. *Recomendaciones de vitamina D para la población general*. Endocrinol Diabetes Nutr 64(S1):7-14, 2017.
- Chiarpenello J, Fresco A, Baella A, y col. *Hipoparatiroidismo permanente en distintas etapas del ciclo reproductivo: edad fértil, embarazo y lactancia*. Rev Méd Rosario 88:20-26, 2022.
- Ali DS, Dandurand K, Khan AA. *Hypoparathyroidism in pregnancy and lactation: current approach to diagnosis and management*. J Clin Med 10:1-14, 2021.
- Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, et al. *Management of endocrine disease: hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management*. Eur J Endocrinol 180:37-44, 2019.
- Rodríguez-Dehli A C, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A y col. *Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España*. Nutr Hosp 31(4):1633-1640, 2015.
- Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M. *Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)*. Nutrients 14(19):4148, 2022.
- Palacios C, Trak-Fellermeier M A, Melendez M, y col. *Associations between vitamin D levels and glucose metabolism markers among pregnant women and their infants in Puerto Rico*. Nutr Hosp. 38(6):1224-1231, 2021.
- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, y col.

- Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 97(4):1153–1158, 2012.
13. Urrutia-Pereira M, Soléb D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr* 33(1):104-113, 2015.
  14. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia Vitamin D in pediatrics, pregnancy and lactation. *Arch Argent Pediatr* 116(4):286-290, 2018.
  15. Giacoia EG, Costanzo PR , Mansur JL. Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo en Buenos Aires. *Rev Argent Endocrinol Metab* 56:27-32, 2019.

# CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE CONSULTARON EN UN HOSPITAL DE LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA

NATALI VALENTINA PAYARES,<sup>1\*</sup> MÓNICA CHÁVEZ VIVAS,<sup>2</sup> ANTONIO JOSÉ TASCÓN<sup>3</sup>

1) Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud. Grupo de Investigación Microambiente Libre, Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia.

2) Profesor Titular, Facultad Ciencias de la Salud. Grupo de Investigación GIMMEIN, Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia.

3) Profesor Catedrático, Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia. Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Versalles, Cali, Colombia.

## Resumen

El objetivo de este estudio fue establecer los factores sociodemográficos y clínicos asociados a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes que son atendidos en el Programa Cardiovascular en un hospital de la ciudad de Cali.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal a partir de la revisión de 1053 historias clínicas de pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de DM2 durante el año 2018. Los factores predictores de DM2 se determinaron mediante regresión logística bivariada, presentados como *odds ratio* y su respectivo intervalo de confianza del 95% (95% IC).

**Resultados:** La edad promedio de los pacientes diabéticos fue de 56 años (DE+12) y el 59,1% fueron mujeres y se agruparon mayormente entre 56-65 (35,8%,  $p=0,007$ ). Después del ajuste, el riesgo de DM2 fue más alto en las personas con síndrome metabólico (OR: 27,388 [95% IC: 9,531-119,572],  $p<0,001$ ), hipercolesterolemia (OR: 24,962 [95% IC: 2,710-229,956],  $p=0,005$ ), sobrepeso (OR: 8,819 [95% IC: 1,088-71,506],  $p=0,041$ ), obesidad (OR: 7,214 [95% IC: 2,071-25,129],  $p=0,002$ ) o hipertrigliceridemia (OR: 5,042 [95% IC: 1,798-14,138],  $p=0,002$ ).

**Conclusión:** En este estudio se determinó que los factores predictores de DM2 fueron: El síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la obesidad y el sobrepeso.

**Palabras clave.** Diabetes Mellitus tipo 2, DM2, factores de riesgo, síndrome metabólico, epidemiología.

\* Correspondencia: Mónica Chávez Vivas. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Seccional Cali. Campus Valle del Lili. Carrera 109 N° 22-00; Valle del Lili A. A. 1040. Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia.  
Correo electrónico: monikchavez@gmail.com

## EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHO CONSULTED A CLINIC IN THE CITY OF CALI

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is considered a Public Health problem due to the high risk of complications, mortality and the economic impact. The objective of this study was to establish the sociodemographic and clinical factors associated with Type 2 Diabetes Mellitus in patients who are treated in the Cardiovascular Program in a hospital in the city of Cali.

**Materials and methods:** A descriptive cross-sectional study was carried out from the review of 1053 medical records of patients with risk factors for the development of DM2 during 2018. Predictive factors of Type 2 Diabetes Mellitus were determined by bivariate logistic regression, presented as odds ratio and its respective 95% confidence interval (95% CI).

**Results:** The mean age of the diabetic patients was 56 years (SD + 12) and 59.1% were women and they were mostly grouped between 56-65 (35.8%,  $p = 0.007$ ). After adjustment, the risk of DM2 was higher in people with metabolic syndrome (OR: 27.388 [95% CI: 9.531-119.572],  $p < 0.001$ ), hypercholesterolemia (OR: 24.962 [95% CI: 2.710-229.956],  $p = 0.005$ ), overweight (OR: 8.819 [95% CI: 1.088-71.506],  $p = 0.041$ ), obesity (OR: 7.214 [95% CI: 2.071-25.129],  $p = 0.002$ ) or hypertriglyceridemia (OR: 5.042 [95% CI: 1.798-14.138],  $p = 0.002$ ).

**Conclusion:** In this study it was determined that the predictive factors of Type 2 Diabetes Mellitus were: metabolic syndrome, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, obesity and overweight.

**Key words:** Type 2 Diabetes Mellitus, risk factors, metabolic syndrome, epidemiology.

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica considerada un importante problema de salud pública por su elevada morbi-mortalidad, las complicaciones que se desarrollan a causa de ella y el impacto económico que genera a las naciones.<sup>1-3</sup> Se estima que para el año 2035, el número de casos llegará a 38,5 millones (59,8%) en Sudamérica y Centroamérica.<sup>2</sup> La prevalencia estimada de DM2 en personas adultas varía notoriamente entre países de Sudamérica, siendo Ecuador el que registra la cifra más baja (5,5%) y Guyana y Brasil las más alta (11,6% y 10,4%, respectivamente)<sup>3-6</sup>. En el caso de Paraguay, Chile, Colombia y Venezuela, los porcentajes son del 9,6 %, el 8,6%, 7,4% y el 7%, respectivamente.<sup>5,6</sup>

Existen muchos factores relacionados con la morbi-mortalidad de la DM2, algunos son no modificables como edad, sexo, historia familiar de la enfermedad, región de origen, a los que se suman los modificables, principalmente aquellos que tienen que ver con los patrones de alimentación, la actividad física, el tabaquismo y consumo de alcohol.<sup>3,7-9</sup>

Además, los pacientes diabéticos tienen un elevado riesgo de padecer complicaciones, como la enfermedad

Cardiovascular (ECV), Enfermedad Renal Crónica (ERC), complicaciones oftalmológicas, neurológicas y podológicas cuya incidencia crece anualmente y repercuten de manera importante en la calidad de vida.<sup>3,10</sup>

El riesgo de sufrir una ECV en pacientes diabéticos es de dos a cuatro veces superior al de los que no tienen diabetes, siendo esta enfermedad, la principal causa de morbimortalidad en los individuos con diabetes.<sup>10-12</sup>

Las complicaciones crónicas de la diabetes se relacionan en gran medida por el mal control metabólico,<sup>13</sup> la duración de la enfermedad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados como: la hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, obesidad y el tabaquismo.<sup>8-13</sup>

La intervención terapéutica de estos factores contribuye a una reducción del riesgo vascular.<sup>15,16</sup> Sin embargo, estudios previos demostraron que en la práctica clínica es muy difícil lograr los objetivos terapéuticos para estos factores de riesgo recomendados por las guías clínicas.<sup>8, 12, 17</sup>

El objetivo de este estudio fue establecer los factores sociodemográficos y clínicos asociados a DM2 en pacientes que son atendidos en el Programa Cardiovascular en una clínica de la ciudad de Cali

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal a partir de la revisión de 1053 historias clínicas de pacientes diagnosticados con algún factor de riesgo para desarrollar DM2 o con la enfermedad.

## Obtención de los datos

La información fue obtenida a partir de los registros de los pacientes almacenados en la base del Programa de Riesgo Cardiovascular de la clínica Versalles de la ciudad de Cali y complementados con la revisión de la historia clínica de control. La clínica Versalles atiende la población del área metropolitana y rural de la ciudad de Cali y personas provenientes del sur y del pacífico colombiano.

Para la definición del tamaño de la muestra, se consideró la prevalencia de 50% para los factores de riesgo cardiovasculares en la ciudad,<sup>6</sup> error de estimativa de 5% y confiabilidad y precisión de la muestra en 95%, acrecidos 10% para posibles pérdidas, resultando en 268 individuos. Los datos fueron recolectados en el período de enero a diciembre de 2018.

Se analizaron las variables sociodemográficas: edad y sexo, las variables antropométricas: peso, talla, perímetro abdominal e índice de masa corporal (IMC, peso kg/talla en m<sup>2</sup>), las variables clínicas: niveles séricos de triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total, hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucemia en ayunas, creatinina, reporte de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, tasa de filtración glomerular (determinada por fórmula de Cockcroft-Gault), hipertensión arterial (HTA), obesidad, síndrome metabólico, la ERC y la ECV. Los factores de riesgo fueron: hábito de fumar, consumo de alcohol y dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia)

Los criterios de diagnóstico para la diabetes fueron los parámetros establecidos por la Asociación Americana de Diabetes, que considera estado diabético a una glicemia en ayunas >126 mg/dl (7,0 mmol/L) o el reporte de diagnóstico médico de DM2.<sup>18</sup> Se excluyó los pacientes con diagnóstico de DM gestacional.

La dislipidemia se definió por la presencia de colesterol total  $\geq$  200 mg/dl, triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl o tratamiento actual con fármacos hipolipemiantes.<sup>19</sup> La hipertensión cuando había diagnóstico previo bajo tratamiento o presión arterial sistólica (PAS) igual o mayor de 140 mmHg o diastólica (PAD) igual o mayor de 90 mmHg.

Se consideró que un paciente era obeso si tenía un índice de masa corporal (IMC)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad abdominal se definió por un perímetro abdominal  $\geq$  102 cm en los hombres y  $\geq$  88 cm en las mujeres. (NCEP-ATP III deberían ser menores para las poblaciones asiáticas. Además, deben tenerse en cuenta los puntos de corte establecidos por la IDF para las poblaciones asiáticas: 90 cm para hombres y 80 cm para mujeres.

La Enfermedad Renal Crónica se definió como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o la tasa de filtración glomerular estimada  $<$ 60 ml/min.1,73 m<sup>2</sup>; o al cociente albúmina/creatinina en orina  $\geq$ 30 mg albúmina/g creatinina; o la creatinina sérica  $>$  a 2,0 mg/dl o en orina  $<$ 0,5 ml/kg por hora a pesar de un adecuado suministro de fluidos.

En la ECV se consideró: al infarto agudo de miocardio, determinado enzimáticamente o por diagnóstico clínico de angina de pecho más electrocardiograma, prueba de esfuerzo, gammagrafía o coronariografía, la enfermedad cerebrovascular (EC) al diagnóstico clínico de accidente isquémico transitorio (con tomografía computarizada o resonancia magnética [RM] normal) o accidente cerebrovascular establecido confirmado por TC o RM. La arteriopatía periférica de las extremidades inferiores mediante diagnóstico clínico de gangrena o úlceras isquémicas, o bien una arteriografía o una eco-Doppler diagnósticas.<sup>16</sup>

El síndrome metabólico correspondió a la presencia de tres o más de cinco criterios definidos según Tercer Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III).<sup>21</sup>

Control glucémico, considerado como control metabólico, sujetos entre 53 y 56 años (rango en el que se encuentra la edad promedio de la población de este estudio) con valores de HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  6,5% y no control, valores mayores.<sup>18,20</sup> Se consideró fumador al consumo  $\geq$ 5 cigarrillos por día en promedio.

## Consideraciones éticas

Este estudio fue avalado por el comité científico de ética y bioética de la clínica Versalles (Acta No.2016-17-05) y se llevó a cabo teniendo en cuenta los principios y recomendaciones para realizar investigación biomédica en seres humanos adoptados por la 18 Asamblea Médica Mundial de Helsinki en 1964 y por último ratificada en la 41 Asamblea Mundial celebrada en Hong Kong en 1991 y fue aprobado por el Comité de Ética Médica de la Clínica Versalles.

**Análisis Estadístico de los resultados**

Los datos de las variables cuantitativas se expresaron como promedio y desviación standard (DE) y y como porcentaje para variables categóricas. La asociación de las variables cualitativas con el desarrollo de la DM2 se determinó mediante la prueba de  $\chi^2$  y se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$ . Para determinar los principales factores asociados al desarrollo de DM2 se realizó un análisis múltiple, mediante el modelo de regresión binomial. Las variables ingresadas al modelo fueron mutuamente ajustadas por sexo, edad, HTA, hábito del tabaco, consumo de alcohol, obesidad, sobrepeso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (ERC) y ECV. Los datos para estos análisis fueron presentados como *odds ratio* (OR) y su respectivo intervalo de confianza del 95% (95% IC) y nivel de significancia  $< 0,05$ . Todos los análisis se realizaron empleando el paquete estadístico SPSS versión 28,0 (Chicago, USA).

Este estudio se llevó a cabo teniendo en cuenta los principios y recomendaciones para realizar investigación biomédica en seres humanos adoptados por la 18 Asamblea Médica Mundial de Helsinki en 1964 y ratificada en la 41 Asamblea Mundial celebrada en Hong Kong en 1991, y fue aprobado por el Comité de Ética Médica de la Clínica Versalles. Se firmó el acuerdo de confidencia-

lidad con la institución para garantizar el anonimato de los pacientes, que la información solo será expuesta con intereses científicos y en los marcos apropiados.

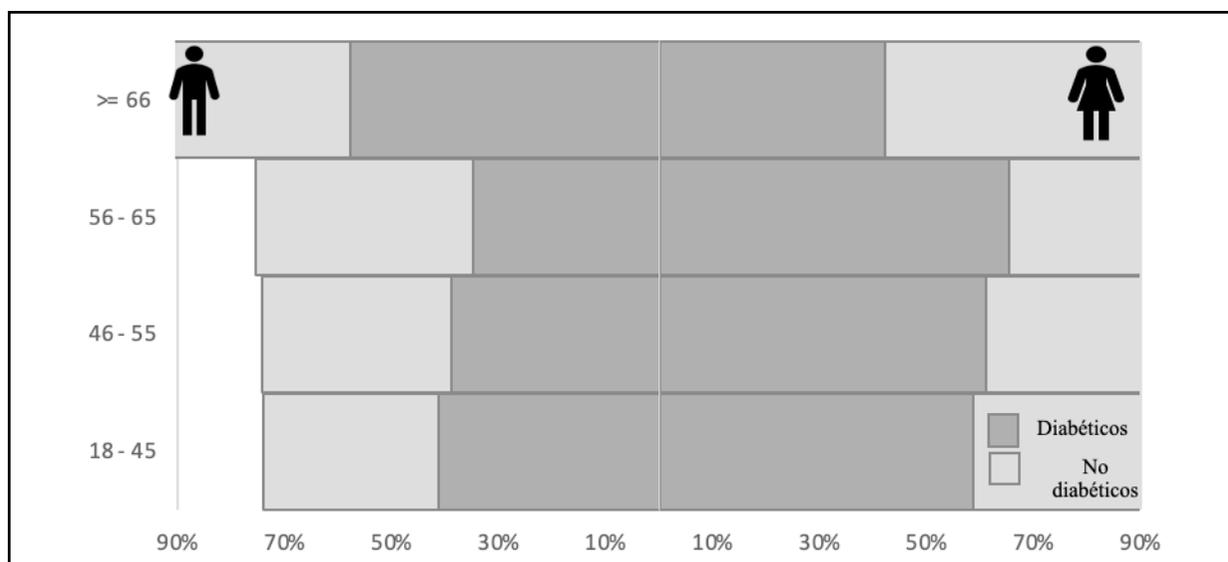
**Resultados**

En la Tabla I se presentan las características de los pacientes diabéticos y no diabéticos en la población estudiada. La edad promedio fue de 53 (DE±11,250) años y 56 (DE±11,905) años, respectivamente con un leve predominio de mujeres en ambos grupos (59,1% y 63,2%, respectivamente). El porcentaje de pacientes con DM2 fue mayor a partir de los 56 años comparado con el grupo de no diabéticos.

Las medidas antropométricas no registraron diferencias significativas entre los dos grupos.

Los pacientes diabéticos presentaron valores significativamente más altos de glicemia, hemoglobina glicosilada, colesterol total y triglicéridos ( $p < 0,05$ ). Se destaca que la HTA, el hábito del tabaco, el consumo de alcohol, la obesidad, sobrepeso y el síndrome metabólico fueron los factores de riesgo más representativos para ambos grupos.

El mayor número de pacientes con DM2 se agrupó significativamente en el rango de edad comprendido entre los 56 y 65 años (35,8%,  $p = 0,007$ ) (Tabla I), las mujeres fueron mayoritarias en este rango de edad con más del 60% de los casos como se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** Distribución por edad de los pacientes estratificados por sexo de acuerdo a la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2.

**Tabla I.** Característica de la población según el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. *n*=1053

Variables	Diabético n=279	No diabético n=774	p-value
<b>Sociodemográficas (%)</b>			
Sexo (M/H)	165/114 (59,1/40,9)	489/285 (63,2/36,8)	0,233
Edad ( en años)	56 (11,250)	53 (11,905)	0,364
<b>Grupo etario (%)</b>			
<45 años	43 (15,4)	189 (24,4)	0,009*
46-55 años	75 (26,9)	269 (34,8)	0,360
56-65 años	100 (35,8)	214 (27,5)	0,007*
66-74 años	27 (9,7)	72 (9,3)	0,367
>75 años	14 (5)	29 (3,7)	0,167
<b>Antropométricas (±DE)</b>			
Talla (cm)	159 (13,666)	160 (11,580)	0,328
Peso ( kg)	75 (15,064)	74 (48,083)	0,503
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,15 (5,491)	28,39 (6,414)	0,250
Perímetro abdominal (cm)	100,5 (12,579)	96 (13,375)	0,093
<b>Clínicas (±DE)</b>			
PA (mmHg)	93,33 (34,886)	93,33 (21,232)	0,690
PAS (mmHg)	120 (21,993)	120 (28,235)	0,372
PAD (mmHg)	80 (48,086)	117 (17,566)	0,168
Glicemia (mg/dL)	138 (72,291)	92 (28,668)	<0,001*
HbA <sub>1c</sub> (mg/dL)	8,85 (33,005)	6,8 (6,919)	0,001*
Colesterol total (mg/dL)	191 (52,874)	187 (39,689)	<0,001*
Triglicéridos (mg/dL)	159 (117,781)	134 (132,759)	0,007*
LDL-colesterol (mg/dL)	118 (224,507)	114,1 (133,598)	0,312
HDL-colesterol (mg/dL)	43,3 (16,829)	44,2 (23,353)	0,641
Creatinina (mg/dl)	0,76 (0,326)	0,80 (0,533)	0,216
<b>Factores de riesgo (%)</b>			
HTA	145 (52)	597 (77,1)	<0,001*
Hábito del tabaco	146 (52,3)	398 (51,4)	0,007*
Consumo de alcohol	123 (44,1)	348 (45)	0,001*
Obesidad	138 (49,5)	273 (26,2)	0,003*
Sobrepeso	127 (45,5)	300 (38,7)	0,044*
Dislipidemia	166 (59,5)	514 (66,4)	0,651
Síndrome metabólico	158 (56,6)	288 (37,2)	<0,001*
Control metabólico	103 (36,9)	66 (8,5)	<0,001*
<b>Comorbilidades</b>			
ECV	8 (2,9)	22 (2,8)	0,495
ERC	6 (2,1)	4 (0,5)	0,010*

IMC: índice de masa corporal; PA: Presión Arterial Media; PAS: Presión Arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada, ERC: Enfermedad renal crónica, ECV: enfermedad cardiovascular. \*significancia estadística p<0,05.

**Tabla II.** Factores asociados a Diabetes Mellitus tipo 2 en la población estudiada.

Variables	OR	95% IC	p-value
<b>Sexo</b>			
Hombre (Ref)			
Mujer	0,927	0,105-8,221	0,946
<b>&lt;45 años (Ref)</b>	-	-	-
46-55 años	4,122	0,783 21,711	0,095
56-65 años	2,348	0,489 11,279	0,286
66-74 años	0,989	0,155 6,314	0,990
>75 años	1,414	0,073 27,297	0,819
HTA	1,831	0,177-18,959	0,612
Hábito del tabaco	1,490	0,231-9,617	0,675
Consumo de alcohol	3,212	0,287-35,902	0,343
Obesidad	7,214	2,071-25,129	0,002*
Sobrepeso	8,819	1,088-71,506	0,041*
Hipertrigliceridemia	5,042	1,798-14,138	0,002*
Hipercolesterolemia	24,962	2,710-229,956	0,005*
Síndrome metabólico	27,388	9,531-119,572	<0,001*
ECV	6,629	0,573-76,625	0,130
ERC	7,610	0,881-65,743	0,065

Datos presentados como OR: *Odds Ratio*, con un Índice de Confianza (IC) del 95%. Los análisis fueron ajustados por sexo, edad, HTA, hábito del tabaco, consumo de alcohol, obesidad, sobrepeso, trigliceremia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, ERC y ECV. HTA: Hipertensión arterial; ERC: Enfermedad renal crónica, ECV: enfermedad cardiovascular \* significancia estadística  $p < 0,05$ .

**Tabla III.** Control metabólico y síndrome metabólico en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

Variables	OR	95% IC	p-value	OR	95% IC	p-value
<b>Sexo</b>						
Hombre (Ref)						
Mujer	2,434	1,308-4,529	0,005*	1,080	0,533-2,189	0,832
HTA	2,033	1,043-3,965	0,037*	1,875	0,886-3,968	0,100
Obesidad	0,522	0,230-1,186	0,120	2,129	0,819-5,534	0,121
Sobrepeso	0,683	0,299-1,560	0,365	1,414	0,554-3,614	0,469
Hábito del tabaco	1,419	0,717-2,808	0,314	1,053	0,503-2,205	0,892
		<b>Control metabólico</b>			<b>Síndrome metabólico</b>	
Consumo de alcohol	0,794	0,400-1,576	0,509	0,888	0,425-1,855	0,752
Hipertrigliceridemia	0,660	0,322-1,350	0,255	23,183	9,455-56,845	<0,001*
Hipercolesterolemia	0,610	0,326-1,147	0,125	1,034	0,496-2,155	0,929

Datos presentados como OR: Odds Ratio, con un Índice de Confianza (IC) del 95%. Los análisis fueron ajustados por sexo, HTA, hábito del tabaco, consumo de alcohol, obesidad, sobrepeso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. HTA: Hipertensión arterial. \*significancia estadística  $p < 0,05$ .

El análisis de la regresión logística binomial en la población de diabéticos muestra que después del ajuste se encontró que el riesgo de DM2 fue más alto en las personas con síndrome metabólico (OR: 27,388 [95% IC: 9,531-119,572],  $p < 0,001$ ), hipercolesterolemia (OR: 24,962 [95% IC: 2,710-229,956],  $p = 0,005$ ), sobrepeso (OR: 8,819 [95% IC: 1,088-71,506],  $p = 0,041$ ), obesas (OR: 7,214 [95% IC: 2,071-25,129],  $p = 0,002$ ) o con hipertrigliceridemia (OR: 5,042 [95% IC: 1,798-14,138],  $p = 0,002$ ) (Tabla II). Los resultados fueron ajustados por sexo, edad, HTA, hábito del tabaco, consumo de alcohol, obesidad, sobrepeso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico y ECV.

La ERC fue la comorbilidad que representó un valor significativo entre las personas diabéticas ( $p = 0,01$ ).

La Tabla III presenta los factores predictores del mal control metabólico y el síndrome metabólico en los pacientes con DM2, ajustados por sexo, HTA, hábito del tabaco, consumo de alcohol, obesidad, sobrepeso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Las mujeres presentaron riesgo de tener niveles de HbA1c superiores a 6,5% (OR: 2,434 [IC 95%: 1,308-4,529],  $p = 0,005$ ), aunque el 66% de las mujeres realizan un control metabólico adecuado ( $p = 0,023$ ). La HTA fue también un factor predictivo de mal control metabólico (OR: 2,033 [IC 95%: 1,043-3,965],  $p = 0,037$ ).

En el caso del síndrome metabólico, se obtuvo como resultado que los individuos con niveles altos de triglicéridos tienen 23,183 veces más riesgo (IC 95%: 9,455-56,845,  $p < 0,001$ ) de desarrollar síndrome metabólico.

## Discusión

La DM2 y sus factores de riesgo son considerados un problema de salud pública por su aumento en los últimos años, sin considerar que en Colombia existe un subregistro por la falta de acceso a los Sistema de Salud de Colombia, especialmente en las personas de escasos recursos que dificultan el seguimiento y control de la DM2 en un primer nivel.<sup>22</sup>

La diabetes es un importante problema de salud pública entre los adultos mayores, especialmente en personas mayores de 65 años, atribuido al riesgo de alteración del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina aumenta con la edad.<sup>23</sup> Sin embargo, en nuestro estudio, la edad promedio de los pacientes diabéticos fue 56 años y los individuos con edades entre 56 y 65 años presentaron significativamente el mayor número (35,8%) de casos con DM2. En Colombia se estima

que las edades más afectadas con DM2 están entre los de 45-60 años (6%).<sup>6</sup>

Se estima que la edad de aparición de la enfermedad cada vez se hace a menor edad. Para el año 1993 aproximadamente un 35% de la población con DM2 era mayor de 30 años. Para el 2010, la proporción aumento al 45%.<sup>5, 6</sup> Una de las causas a este aumento, se debe al incremento de la obesidad infantil, lo que afecta la aparición de la DM2 a más temprana edad.<sup>11</sup>

En relación al sexo, este estudio identificó que la DM2 es mayor en mujeres, lo que coincide con las estimaciones proporcionadas por la IDF en 20 países de Latinoamérica.<sup>2</sup> Este resultado probablemente sería debido a factores sociodemográficos, que sitúan a la mujer en una mayor desigualdad socio-económica, lo que las predispone a presentar prevalencias de obesidad, resulta consecuentemente en un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas la DM2.<sup>21</sup>

Entre los factores independientes que se asociaron con el desarrollo de DM2, el síndrome metabólico fue uno de los más importantes (OR: 27,388; IC 95%: 9,531-119,572;  $p < 0,001$ ). Diversos estudios han encontrado asociación entre el síndrome metabólico y las alteraciones de la glicemia.<sup>11, 22, 23</sup> El síndrome metabólico se encuentra fuertemente influenciada por la obesidad, especialmente la abdominal, dislipidemia, además de valores anormales de presión arterial o de la glucemia.<sup>24</sup> En este estudio se encontró que la hipertrigliceridemia fue un fuerte predictor de síndrome metabólico, con un riesgo mayor de 23 veces (IC 95%: 9,455-56,845;  $p < 0,001$ ). Estos resultados son acordes con los obtenidos en el estudio prospectivo de Cifuentes y col. que encontraron a la hipertrigliceridemia como la dislipidemia más frecuente en pacientes diabéticos.<sup>25</sup>

La hipercolesterolemia representó un riesgo mayor de 24 veces de desarrollar DM2 (OR: 24,962 [95% IC: 2,710-229,956],  $p = 0,005$ ). Es conocido que en la DM2 la presencia de insulina en el hígado aumenta la formación y la liberación de VLDL, lo que explica la hipertrigliceridemia. El aumento de VLDL circulante (que aporta el 20 % del colesterol total) incrementa la síntesis de colesterol independiente de insulina favoreciendo la hipercolesterolemia detectada en los pacientes diabéticos.<sup>26</sup>

El sobrepeso y la obesidad fueron factores predictivos de DM2 encontrados en este estudio. En países de Latinoamérica se consideran al sobrepeso y obesidad como factores altamente prevalentes en pacientes dia-

béticos; en México se reporta un 31% de sobrepeso y 32% de obesidad<sup>27,28</sup> y en Argentina un 37,1 y 29,8 respectivamente.<sup>29</sup>

Los hallazgos del análisis multivariante realizado por Rubinstein y col, mostraron que la obesidad y la baja actividad física se asociaron significativamente con la diabetes (OR=1,80 y OR=1,12, respectivamente)<sup>30</sup>

La obesidad abdominal, es también importante porque causa alteración en el metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina. De acuerdo a los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, la obesidad abdominal considerada para la población latinoamericana es de 90 cm para hombres y 80 cm para mujeres<sup>21</sup>. En este estudio, el promedio de obesidad abdominal determinada fue de 100,5 cm, por encima del estimado para nuestra región, así mismo el estudio adelantado por Aschner y col., estimó un perímetro abdominal de 97,45 cm para la población latinoamericana.<sup>31</sup>

Los datos obtenidos en este estudio se ven confirmados con previos estudios que establecen que el sobrepeso (más del 30%), el síndrome metabólico (entre 20 y 35%) y la hipercolesterolemia son determinantes de la epidemia de DM2 en la población colombiana y son factores relacionados con condiciones estilos de vida sedentarios.<sup>32</sup>

Algunos reportes como los señalados en Argentina, establecen como un fuerte predictor de diabetes al control reciente del azúcar en la sangre (OR=4.75).<sup>30</sup> Este estudio mostró que las mujeres con DM2 tienen 2,4 veces más riesgo de mal control metabólico que los hombres, a pesar que la mayoría de ellas realizan un control metabólico adecuado. Aunque en la literatura consultada no se encontraron estudios que analizaran el grado de control metabólico con respecto al sexo, la diferencia observada probablemente se deba a la tendencia que tienen las mujeres en el cumplimiento de los tratamientos y mayor preocupación por la salud como lo plantea Garzón y col., quienes obtuvieron resultados similares en un estudio que se realizó en el oriente de Colombia<sup>33</sup>.

La ERC representó un valor significativo entre las personas diabéticas (p=0,01). Esta enfermedad ha sido clásicamente considerada el resultado de la interrelación de factores de susceptibilidad (edad, género, historia familiar), de progresión (HTA, obesidad, dieta), y la hiperglucemia como elemento iniciador.<sup>34</sup> El estudio prospectivo realizado por Bash y col. durante once años en pacientes con DM2 demostró una fuerte asociación entre el control metabólico y la incidencia ERC, inde-

pendiente de factores de riesgo tradicionales de ERC e incluso en ausencia de albuminuria y retinopatía.<sup>35</sup>

Sin embargo, en nuestro estudio se encontró a la HTA como un factor predictivo de mal control metabólico (OR: 2,033 [IC 95%: 1,043-3,965], p=0,037). Además, la prevalencia de la HTA fue significativa en todos los grupos de edad, incluidos los menores de 45 años (16,4%, datos no mostrados). Se considera que la HTA es dos veces más frecuente en los diabéticos que en la población general, así como la diabetes y la intolerancia a la glucosa son más frecuentes en los hipertensos que en los normotenso. Esta coexistencia puede deberse a la combinación de factores genéticos, vías fisiopatológicas metabólicas comunes y factores ambientales. Es importante tener en cuenta la asociación entre HTA y DM porque aumenta las complicaciones cardiovasculares y el síndrome metabólico.<sup>36</sup> Aunque en este estudio se encontró que sólo el 2,9% de los pacientes diabéticos presentaron algún tipo de ECV, si se observó el 89,4% de los pacientes hipertensos tenían un riesgo de sufrir ECV (OR:2,31, [IC 95% 4,-1,127], p=0,019) (datos nos mostrados), lo que sustenta la idea de realizar control metabólico y de la presión arterial a las personas desde temprana edad para prevenir complicaciones y daño de órgano blanco: corazón, cerebro, riñón y vasos sanguíneos.

Las principales limitaciones de este estudio se relacionan con el diseño, que no puede establecer relaciones causa-efecto, pero sí permite plantear hipótesis entre las variables expuestas; de la misma forma otra limitante fue la no determinación de algunas variables como la procedencia de los pacientes, los antecedentes familiares, los hábitos nutricionales y el grado de actividad. Además, solo se incluyeron pacientes de una sola institución, por lo que se requieren estudios que incluyan un número mayor de casos en más instituciones y que tengan seguimiento a largo plazo.

## Conclusión

El síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la obesidad y el sobrepeso fueron los factores predictivos que asociaron con el desarrollo de DM2. Estos factores modificables se relacionan con un balance metabólico inadecuado de los lípidos por lo que a este factor se le debe prestar mayor atención porque los mecanismos de control no están funcionando.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Referencias

- World Health Organization (WHO). *Improving diabetes outcomes for all, a hundred years on from the discovery of insulin: Report of the Global Diabetes Summit*. Geneva, 2021.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, y col. *Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035*. *Diabetes Res Clin Pract* 103: 137-49, 2014.
- Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, y col. *The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies*. *Diabetes Metab Res Rev* 35: e3139, 2019.
- American Diabetes Association. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care* 43(Suppl 1): S14-S31, 2020.
- Federación Internacional de Diabetes. *Diabetes Atlas, 7ª ed.* International Diabetes Federation; Bruselas, 2020.
- Avilés-Santa ML, Monroig-Rivera A, Soto-Soto A, y col. *Current State of Diabetes Mellitus Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Latin America: Challenges and innovative solutions to improve health outcomes across the continent*. *Curr Diab Rep* 20: 62, 2020.
- Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, y col. *Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City*. *N Engl J Med* 375: 1961-71, 2016.
- Lamb MJE, Westgate K, Brage S, y col. *Prospective associations between sedentary time, physical activity, fitness and cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 59: 110-20, 2016.
- Pan A, Wang Y, Talaei M, y col. *Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 958-67, 2015.
- Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, y col. *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus*. *Int J Mol Sci* 21: 6275, 2020.
- Lorber D. *Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. *Targets Ther* 7: 169-83, 2014.
- Lorber D. *Importance of Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 369: 145-54, 2013.
- Piñeros-Garzón FS, Rodríguez-Hernández JM. *Factores de riesgo asociados al control glucémico y síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*. *Villavicencio, Colombia Univ Salud* 21: 61-71, 2019.
- Georges A, Galbiati L, Clair C. *Smoking in men and women with type 2 diabetes: A qualitative gender-sensitive exploration of barriers to smoking cessation among people with type 2 diabetes*. *PLOS ONE* 14: e0221783, 2019.
- Einarson TR, Acs, A, Ludwig C, y col. *Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017*. *Cardiovasc Diabetol* 17: 83, 2018.
- Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, y col. *Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015) [Diabetes mellitus and cardiovascular risk: Working group recommendations of Diabetes and Cardiovascular Disease of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2015)]*. *Aten Primaria* 48: 325-36, 2016. (Spanish).
- Lv J, Yu C, Guo Y, y col. *Adherence to a healthy lifestyle and the risk of type 2 diabetes in Chinese adults*. *Int J Epidemiol* 46: 1410-20, 2017.
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 44(Suppl 1): S15-S33, 2021.
- ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias-2016: *the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. *Atherosclerosis* 253: 281-344, 2016.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. *Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con medicina basada en evidencia*. 13. Independencia Editorial; México DF, 2019.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, y col. *2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol* 73: e285-e350, 2019.
- Houghton N, Bascolo E, Del Riego A. *Socioeconomic inequalities in access barriers to seeking health services in four Latin American countries*. *Rev Panam Salud Pública* 44: e11, 2020.
- Domínguez Sánchez-Migallón P. *Cambios en el control metabólico de los pacientes diabéticos tipo 2 de un centro de salud*. *Rev Clín Med Fam* 8: 11-8, 2015.
- Shin JA, Lee JH, Lim SY, y col. *Metabolic syndrome as a*

- predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness.* J Diabetes Investig 4: 334-43, 2013.
25. Cifuentes JC, Gómez JD, Hernández-Ancheyta L, y col. *Hipertrigliceridemia e hipoalipoproteinemia Su impacto para diagnosticar síndrome metabólico.* Rev Med Inst Mex Seguro Soc 50: 301-6, 2012.
  26. Li X, Li G, Cheng T, y col. *Association between triglyceride-glucose index and risk of incident diabetes: a secondary analysis based on a Chinese cohort study : TyG index and incident diabetes.* Lipids Health Dis 19: 236, 2020. Erratum in: Lipids Health Dis 20: 8, 2021.
  27. Gutiérrez Hermosillo H, Díaz de León González E, Pérez-Cortez P, y col. *Prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 y factores asociados en la población geriátrica de un hospital general del norte de México.* Gac Méd Méx 148: 14-8, 2012.
  28. Cordero-Hernández A, Pinto-Almazán R. *Diabetes mellitus tipo 1 y 2. Estudio epidemiológico del primer año del servicio de Consulta Externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.* Evidencia Med Inv Salud 7: 10-8, 2014.
  29. Galante M, O'Donnell V, Begué C, y col. *Situación epidemiológica de la obesidad en la Argentina.* Rev Argent Cardiol 84: 132-8, 2016.
  30. Rubinstein A, Gutiérrez L, Beratarrechea A, y col. *Increased prevalence of diabetes in Argentina is due to easier health care access rather than to an actual increase in prevalence.* PLoS One 9: e92245, 2014.
  31. Aschner P, Ruiz A, Balkau B, y col. *Latin America and the Caribbean International Day for Evaluation of Abdominal Adiposity (IDEA) National Coordinators and Investigators. Association of abdominal adiposity with diabetes and cardiovascular disease in Latin America.* J Clin Hypertens (Greenwich) 11: 769-74, 2009.
  32. Gómez DA, Mahecha M, Gómez RD, y col. *Características de la Diabetes Mellitus en una red de servicios de primer de nivel de atención. Medellín, 2005-2008.* Rev Fac Nac Salud Pública 29: 7-11, 2011.
  33. Garzón G, Gil A, Herrero AM, y col. *Grado de control metabólico y de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin enfermedad cardiovascular.* Gaceta Sanitaria 29: 425-30, 2015.
  34. Salvador González B, Rodríguez M, Ruipérez Guijarro L, y col. *Enfermedad renal crónica en atención primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados.* Aten Prim 47: 236-45, 2015.
  35. Bash LD, Selvin E, Steffes M, y col. *Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* Arch Intern Med 168: 2440-7, 2008.
  36. Sunkara NH, Ahsan C. *Hypertension in diabetes and the risk of cardiovascular disease.* Cardiovasc Endocrinol 6: 33-8, 2017.

## TRASTORNOS MENTALES ASOCIADOS AL CONSUMO DE ALCOHOL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE UNA UNIVERSIDAD PERUANA

CHRISTIAN R. AQUINO-CANCHARI,<sup>1</sup> ALEXANDRA F. TAPIA-MAYTA,<sup>2</sup> YAMILE N. YUPARI-YAURI,<sup>2</sup> MARGARITA L. ÁLVAREZ-VILCHEZ,<sup>2</sup> SANTIAGO A. CORTEZ-ORELLANA<sup>3</sup>

1-3) Facultad de Medicina Humana, Universidad Peruana los Andes (UPLA), Huancayo, Junín, Perú.

2) Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina los Andes (SOCIEMLA), Facultad de Medicina Humana, Universidad Peruana los Andes (UPLA), Huancayo, Junín, Perú.

### Resumen

**Introducción:** Existe evidencia de que las alteraciones mentales pueden conllevar a un mayor riesgo de consumo de alcohol, sobretodo en poblaciones vulnerables como es el caso de los estudiantes de medicina.

**Objetivo:** Determinar la asociación de los trastornos mentales con el consumo de alcohol en estudiantes de medicina de una universidad peruana.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de tipo analítico, transversal. La muestra estuvo formada por 210 estudiantes, la selección fue aleatoria y por estratos. Se utilizó el cuestionario del DASS-21 para medir depresión, ansiedad y estrés. Además, el cuestionario AUDIT fue utilizado para evaluar el riesgo de consumo de alcohol. Los resultados fueron presentados a través de análisis univariado y bivariado. **Resultados:** Se analizaron 210 estudiantes de medicina, encontrándose una prevalencia de depresión del 35,23%, ansiedad con 47,61% y estrés con 26,66%. Adicionalmente, se observó que el sexo no influyó en la severidad de depresión, ansiedad y estrés. Respecto al riesgo de consumo de alcohol se evidenció que ningún estudiante de medicina era no consumidor, la categoría más frecuente fue el riesgo bajo 67,61%, seguido por el riesgo moderado 28,57%. De esta manera existe relación lineal directa positiva estadísticamente significativa, es decir, un mayor nivel de depresión, ansiedad y estrés, el riesgo de consumo de alcohol se incrementa. **Conclusiones:** La prevalencia de trastornos mentales incrementa en el riesgo de consumo de alcohol en estudiantes de medicina.

**Palabras clave:** Consumo de bebidas alcohólicas; trastornos mentales; depresión; ansiedad; estrés psicológico; estudiantes de medicina; Perú. (Fuente: DeCS-BIREME).

**Abstract**

**Introduction:** *There is evidence that mental disorders can lead to a greater risk of alcohol consumption, especially in vulnerable populations such as medical students.*

**Objective:** *To determine the association of mental disorders with alcohol consumption in medical students of a Peruvian university.*

**Material and Methods:** *An analytical, cross-sectional study was carried out. The sample consisted of 210 students, the selection was random and by strata. The DASS-21 questionnaire was used to measure depression, anxiety and stress. In addition, the AUDIT questionnaire was used to assess the risk of alcohol consumption. The results were presented through univariate and bivariate analysis.*

**Results:** *210 medical students were analyzed, finding a prevalence of depression of 35.23%, anxiety with 47.61% and stress with 26.66%. Additionally, it was observed that sex did not influence the severity of depression, anxiety and stress. Regarding the risk of alcohol consumption, it was evidenced that no medical student was a non-consumer, the most frequent category was low risk 67.61%, followed by moderate risk 28.57%. In this way, there is a statistically significant direct positive linear relationship, that is, a higher level of depression, anxiety and stress increases the risk of alcohol consumption.*

**Conclusions:** *The prevalence of mental disorders increases the risk of alcohol consumption in medical students.*

**Keywords:** *Consumption of alcoholic beverages; mental disorders; depression; anxiety; psychological stress; medical students; Peru. (Source: DeCS-BIREME).*

**Introducción**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define que un buen estado de salud no solo depende de la ausencia de afecciones o enfermedades, sino abarca la salud mental ya que permite a las personas expresar sus capacidades, además de hacer frente a situaciones de adversidad, a trabajar de forma productiva y de contribuir a la comunidad de su entorno.<sup>1</sup>

Los trastornos mentales (TM) se definen como un deterioro en el funcionamiento psicológico, que deriva de los parámetros que se conocen como “normales” dentro de una sociedad. Estos trastornos pueden ocasionar una pérdida de bienestar psicosocial y deterioro en el ámbito laboral o académico.<sup>2</sup>

Es cierto que la pandemia por el COVID-19, ha impactado, impacta, y continuará influyendo negativamente a la salud mental.<sup>3</sup> Uno de los grupos vulnerables serían los estudiantes de Medicina Humana, quienes no solo sufren los estresores de la pandemia, sino que además han visto retrasadas sus prácticas en los establecimientos de salud, estarán expuestos a un riesgo importante cuando vuelvan a realizar dichas prácticas y se están viendo obligados a modificar su plan de desarrollo profesional.<sup>4</sup>

Galli-Silva E y cols. reportaron una prevalencia alta de trastornos mentales (49,07%) en estudiantes de me-

dicina de tres universidades peruanas, dentro de los cuales destacan el episodio hipomaniaco: 53 (19,70%), depresivo mayor: 46 (17,30%), riesgo de suicidio: 35 (12,40%), trastorno de ansiedad generalizada 23 (8,10%) y la angustia 17 (5,90%).<sup>5</sup>

El alcohol representa uno de los principales factores de riesgo evitables a nivel mundial. Su consumo está asociado con el desarrollo de más de 200 enfermedades y es responsable del 5,30% de las defunciones producidas en el mundo cada año.<sup>6</sup> La práctica del consumo de bebidas alcohólicas es usual entre la población joven peruana.<sup>7</sup> Salomón-Cruz<sup>8</sup> encontró que el 17,00% de estudiantes de medicina en una universidad pública de México tenía problemas con el consumo de abuso del alcohol y el 13,00% desarrollaron dependencia.

Estudios previos evidencian que, a mayor nivel de afectación mental, mayor será el consumo de alcohol, como el caso de Castaño y cols.<sup>9</sup>, quienes realizaron una investigación en una universidad de Medellín (Colombia), evidenciando la relación entre el consumo de alcohol con alteraciones en las esferas psicológica y social. Adicionalmente, Arrieta y cols.<sup>10</sup> encontraron una alta prevalencia de sintomatología ansiosa y depresiva en estudiantes universitarios relacionada con el consumo de alcohol y dificultades académicas y familiares.

Por lo anteriormente expuesto el **objetivo** de la pre-

sente investigación fue determinar la asociación de los trastornos mentales con el consumo de alcohol en estudiantes de medicina de una universidad peruana.

## Métodos

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

### Población y Muestra

La población estuvo conformada por 1.021 estudiantes de la facultad de medicina de la Universidad Peruana los Andes (UPLA), ubicado en la ciudad de Huancayo, Departamento de Junín, Perú. Siendo los criterios de inclusión: estudiantes de ambos géneros matriculados y con asistencia regular en el ciclo académico 2022-II, estudiantes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado y los criterios de exclusión fueron: estudiantes con alguna discapacidad y/o enfermedad que le impida responder al cuestionario y estudiantes que carezcan de un dispositivo digital (tabletas, celular, computadora, laptop). Finalmente, la muestra estuvo constituida por 210 estudiantes, con una frecuencia del factor de resultado del 30%, nivel de confianza=90%, y un margen de error del 5%. La selección de los estudiantes fue aleatoria y por estratos.

### Ubicación

El presente estudio se realizó en la facultad de medicina de la Universidad Peruana los Andes (institución privada), siendo una de las 3 facultades ubicadas en Huancayo, Junín. Cabe, precisar que, a nivel de Perú, la región de Junín ocupa el segundo lugar en consumo de alcohol.

### Mediciones

**Evaluación de la depresión, ansiedad y estrés:** Para evaluar dichos trastornos mentales se aplicó el cuestionario Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21).

DASS-21 es un instrumento de autoaplicación que consta de 21 preguntas diseñado para medir la depresión, ansiedad y estrés durante la última semana, otorgándose 7 preguntas por cada subescala: depresión (ítems 3, 5, 10, 13, 16, 17 y 21); ansiedad (ítems 2, 4, 7, 9, 15, 19 y 20) y estrés (ítems 1, 6, 8, 11, 12, 14 y 18). Los estudiantes puntuaron cada pregunta en base a 4 alternativas de respuesta en formato Likert, cuyos puntajes oscilan desde 0 a 3, donde 0= “no se aplica a mí en absoluto”, 1= “se aplica a mí en algún grado o parte del tiempo”, 2= “se aplica a mí en un grado considerable o una buena parte del tiempo”, y 3= “se aplica mucho a mí, o la mayor parte del tiempo”. Todas las puntuacio-

nes de cada subescala se sumaron y multiplicaron por dos para que coincidieran con la puntuación de la escala original en DASS- 42.<sup>11</sup> Dicho instrumento fue validado al español en una población universitaria española, reportando un alfa-Cronbach de 0,75 y demostrando buena consistencia interna.<sup>12</sup>

### Evaluación de identificación de trastornos derivados del consumo de alcohol

El AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), escala de 10 preguntas con la mayoría de las respuestas en una escala Likert de 0 a 4 que evalúa el consumo, la dependencia y los daños/consecuencias del consumo de alcohol. Las preguntas incluyen una evaluación de la frecuencia de consumo de alcohol (nunca, mensualmente o menos, de dos a cuatro veces al mes, de dos a tres veces a la semana, cuatro o más veces a la semana), la frecuencia de los atracones (nunca, menos de una vez al mes, mensual, semanal, diario), así como las consecuencias negativas asociadas al consumo de alcohol. Los puntajes del AUDIT pueden variar de 0 a 40.<sup>13</sup> Un estudio anterior en estudiantes universitarios encontró que un puntaje de 8 o más en el AUDIT tiene una sensibilidad de 0,82 y una especificidad de 0,78 para identificar el consumo de alcohol de alto riesgo. Para los datos del AUDIT, el consumo problemático de alcohol se identificó según las pautas de puntuación clínica recomendadas para las mujeres: una puntuación  $\geq 8$  se consideró indicativa de un problema con la bebida.<sup>14</sup>

Además, se recopiló información sobre la edad, género, lugar de procedencia, ciclo académico, con qué persona/s comparte la vivienda y si practicaba el hábito de fumar.

### Recolección de datos

Tras obtener los permisos correspondientes, se elaboró una encuesta virtual a través de *Google Forms*, cuyo enlace se difundió a través de las redes sociales como *Facebook Messenger*, *WhatsApp* y mensajes a teléfono celular. Si bien en la encuesta no se solicitaron datos identificadores (como nombres o apellidos), se solicitó el código universitario para comprobar la condición de matriculado del estudiante en el semestre 2022-II.

### Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por Comité de Ética Institucional de la facultad de Medicina Humana de la Universidad Peruana los Andes (No. Res.043-2022-CE-FMH-UPLA). Declaramos que se respetaron y cumplieron todos y cada uno de los estándares nacionales e internacionales para la investigación ética con seres humanos.

### Análisis de datos

Las características de la muestra se analizaron utilizando medidas de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y media y desviaciones estándar para las cuantitativas. Se realizó la Prueba de Bondad de Ajuste de *Kolmogorov-Smirnov* para conocer la normalidad de los datos. Respecto al análisis bivariado, para inferir la relación se usó la prueba Chi cuadrado o test exacto de Fisher, prueba t de student; así como el análisis de correlación Pearson, para determinar la asociación con diferencias estadísticas significativas se consideró un valor  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con IBM SPSS Statistics para Windows, versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

### Resultados

#### Características sociodemográficas

Se incluyeron 210 estudiantes de medicina, 133 (63,34%) eran mujeres y 77 (36,66%) varones. La edad media fue  $21,20 \pm 3,175$  años de edad, siendo la mayoría de procedencia urbana 197 (93,80%), del ciclo académico de ciencias clínico-quirúrgicas 118 (56,20%), sin hábitos de fumar 174 (82,86%), y conviviendo con los padres 138 (65,70%). **Tabla I**

#### Depresión, Ansiedad y Estrés.

La puntuación media global de depresión fue  $3,86 \pm 3,473$ , de ansiedad  $4,35 \pm 4,135$ ; y estrés  $5,34 \pm 4,009$ . Se encontró una prevalencia de depresión del 35,23% (n=74), siendo la categoría leve la más frecuente 16,70% (n=35), seguido por la moderada 13,30% (n=28). Respecto a la ansiedad se encontró que el 47,61% (n=100) de los estudiantes lo padecía, de ellos la categoría más usual fue la moderada 21,42% (n=45), seguido por la extremadamente severa 10,47% (n=22); y en alusión al estrés la prevalencia fue 26,66% (n=56), de ellos la mayoría presenta un nivel de estrés leve 14,76% (n=31), seguido por el moderado 7,61% (n=16). Adicionalmente, se observó que el sexo no influyó en la severidad de la depresión ( $p=0,252$ ), la ansiedad ( $p=0,058$ ) o el estrés ( $p=0,704$ ). **Tabla II**

Al analizar el riesgo de consumo excesivo de alcohol, se evidenció que ningún estudiante de medicina era no consumidor, la categoría más frecuente fue el riesgo bajo 67,61% (n=142), seguido por el riesgo moderado 28,57% (n=60). Al categorizar la muestra se evidenció que el sexo masculino, mayores de 21 años, de ciencias clínico-quirúrgicas, no fumadores y de procedencia urbana consumían más alcohol 135 (64,28%), 115 (54,76%), 118 (56,19%),

**Tabla I.** Características sociodemográficas de los estudiantes de medicina seleccionados.

Variables		n	%
Edad	Me (RIQ)	21 (19-23)	
Grupo etario	<21 años	99	47,10
	≥21 años	111	52,90
Sexo	Masculino	77	36,66
	Femenino	133	63,34
Lugar de procedencia	Rural	13	6,20
	Urbano	197	93,80
Ciclo académico	Ciencias Básicas	92	43,80
	Ciencias Clínico-Quirúrgicas	118	56,20
Fumador	No	174	82,86
	Si	36	17,14
Comparte la vivienda	Padres	138	65,70
	Familiares	47	22,40
	Solo	24	11,40
	Amigos	1	0,50

Me: Mediana; RIQ: Rango intercuartílico.

174 (82,85%), 197 (93,80%), respectivamente. Además, nótese que la edad ( $p=0.000$ ), sexo ( $p=0.000$ ), ciclo académico ( $p=0.000$ ) y ser fumador ( $p=0.004$ ) se asociaba con el consumo de alcohol. **Tabla III**

Existe relación lineal directa positiva estadísticamente significativa ( $p=0,018$ ); es decir, cuando aumentan la depresión, la ansiedad y el estrés, el riesgo de consumo de alcohol se incrementa. Según Cohen el valor obtenido del coeficiente de correlación de Spearman (0,163) es débil, dicho comportamiento puede deberse a que existen otras variables interviniendo. **Figura 1**

**Discusión**

Nuestro estudio encontró una prevalencia de depresión, ansiedad y estrés inferior a lo reportado por

Carbonell y col., y por Selene, quienes encontraron una prevalencia de depresión de (31,70%, 70,40%); ansiedad (59,90%, 73,00%); y estrés (37,30%, 70,80%) en estudiantes de medicina de una universidad colombiana y otra argentina, respectivamente.<sup>15,16</sup>

Los trastornos mentales en la población estudiantil de área de medicina han sido motivo de estudios de los que muchos han mostrado que conforme se avanza en el desarrollo de la carrera esto serían más frecuente, básicamente por la mayor responsabilidad y exigencia académica a la cual se ven sometidos lo que incrementaría a su vez el nivel de riesgo de consumo de alcohol por parte de este grupo poblacional; en este caso los resultados de la investigación evidenció relación estadística con el ciclo académico de los estudiantes, en este caso siendo

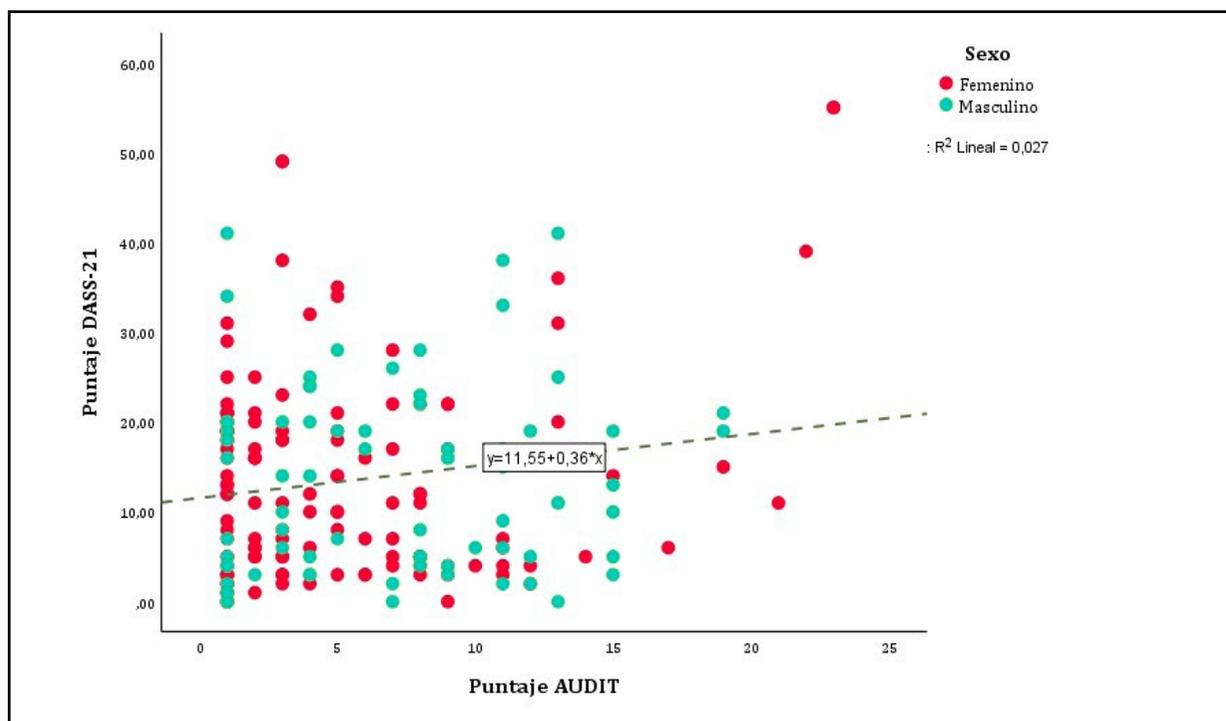
**Tabla II.** Puntuaciones totales de la escala DASS-21 en estudiantes de medicina de una universidad peruana, según sexo.

DASS-21 <sup>a</sup>	Categorías	Total		Varones		Mujeres		p
		n	%	n	%	n	%	
DASS-D <sup>b</sup>	Sin depresión	136	64.80	49	36.02	87	63.98	0.252
	Leve	35	16.70	10	59.88	25	40.12	
	Moderado	28	13.30	14	50.00	14	50.00	
	Severo	5	2.40	3	60.00	2	40.00	
	Extremadamente severo	6	2.90	1	16.66	5	83.34	
	Puntaje Me ± DE	3.86 (3.473)		4.05 (3.379)		3.75 (3.534)		
DASS-A <sup>c</sup>	Sin ansiedad	110	52.38	73	66.36	37	33.64	0.058
	Leve	16	7.61	5	31.25	11	68.75	
	Moderado	45	21.42	31	68.88	14	31.12	
	Severo	17	8.09	9	52.94	8	47.06	
	Extremadamente severo	22	10.47	15	68.18	7	31.82	
	Puntaje Me ± DE	4.35 (4.135)		4.17 (3.771)		4.45 (4.342)		
DASS-S <sup>d</sup>	Sin estrés	154	73.33	98	63.63	56	36.37	0.704
	Leve	31	14.76	19	61.29	12	38.71	
	Moderado	16	7.61	9	56.25	7	43.75	
	Severo	6	2.85	4	66.66	2	33.34	
	Extremadamente severo	3	1.42	3	100.00	0	0.00	
	Puntaje Me ± DE	5.34 (4.009)		5.00 (3.866)		5.54 (4.091)		

(a) DASS-21: Escala de depresión, ansiedad y estrés de 21 ítems. (b) DASS-D: subescala de depresión de 7 ítems DASS-21. (c) DASS-A: subescala de ansiedad de 7 ítems DASS-21. (d) DASS-S: subescala de estrés DASS-21 de 7 ítems.

**Tabla III.** Identificación de trastornos debido al consumo de alcohol en estudiantes de medicina de una universidad peruana.

	Riesgo bajo		Riesgo moderado		Riesgo alto		Probable adicción alcohólica		p
	n	%	n	%	n	%	N	%	
<b>Edad</b>									
< 21 años	48	50,52	44	46,31	0	0,00	3	3,17	0,000
≥21 años	94	81,73	16	13,91	4	3,47	1	0,89	
<b>Género</b>									
Masculino	100	74,07	33	24,44	2	1,49	0	0,00	0,000
Femenino	42	56,00	27	36,00	2	2,66	4	5,34	
<b>Ciclo académico</b>									
Ciencias Básicas	41	44,56	45	48,92	3	3,26	3	3,26	0,000
Ciencias Clínico-Quirúrgicas	101	85,60	15	12,72	1	0,84	1	0,84	
<b>Fumador</b>									
Si	16	44,44	16	44,44	2	5,56	2	5,56	0,004
No	126	72,41	44	25,28	2	1,15	2	1,15	
<b>Procedencia</b>									
Rural	9	69,23	4	30,77	0	0,00	0	0,00	0,906
Urbano	133	67,51	56	28,42	4	2,03	4	2,03	
<b>Total</b>	142	67,61	60	28,57	4	1,91	4	1,91	



**Figura 1.** Relación entre depresión, ansiedad y estrés con el riesgo de consumo de alcohol excesivo en estudiantes de medicina de una universidad peruana.

que la mayoría de los participantes de nuestro estudio correspondió al nivel de ciencias clínico-quirúrgico, es de entenderse que coincidimos con los resultados de la investigaciones desarrolladas por Ramón-Arбуés y *col.*,<sup>17</sup> Kumar y *col.*<sup>18</sup>, o Sandoval y *col.*<sup>19</sup>, los cuales arribaron a cifras muy similares.

En cuanto a la presencia del tipo de trastornos mentales identificados en los estudiantes de medicina estudiados, podemos decir que la aplicación de la escala DASS-21 demostró que la ansiedad fue el de mayor frecuencia de presentación seguido de la depresión y el estrés, estos datos asociados a lo explicado ya referente al semestre académico en el cual se hallaban los estudiantes que participaron en la investigación, refuerza aún más la idea que, a mayor nivel de ubicación académica, el nivel de presión y exigencia académica de alguna manera pueda generar la presentación de estos trastornos, sobre todo si se tiene en cuenta que, los niveles clínico-quirúrgicos corresponden a ciclos académicos superiores, en este caso la presencia de trastornos mentales en estudiantes de medicina ya había sido descrito por Sánchez-Marín y *col.*<sup>4</sup>

En consonancia con otros estudios,<sup>20,21</sup> las mujeres encuestadas reportaron puntuaciones más altas de depresión, ansiedad y estrés en comparación con sus pares varones. Esto puede deberse al hecho de que las mujeres articulan con mayor facilidad los síntomas depresivos, incluso los menores<sup>22</sup>.

Nuestro estudio encontró una prevalencia de consumo de alcohol del 100%, siendo superior a lo reportado por Romero-Rodríguez y *col.* en estudiantes de medicina de una universidad argentina (84,83%);<sup>23</sup> dicho hallazgo a la vez es respaldado por Mejía y *col.*,<sup>24</sup> quienes encontraron que el 28,00% (n=537) de los estudiantes de ocho facultades de medicina presentaba dependencia alcohólica.

En cuanto al sexo de los estudiantes se evidenció que la mayoría de consumidores de alcohol eran varones, dato previamente identificado por otros investigadores, quienes habían ya descrito que esta situación se ve asociada al rol social que se les asigna a los varones en los cuales el consumo de bebidas alcohólicas posee una aceptación mayor en relación a las mujeres, situación ya antes descrita por investigadores como Gavurova y *col.*<sup>25</sup> o Ponce-Guerra y *col.*<sup>26</sup>

Finalmente, se encontró asociación entre la presencia de trastornos mentales del tipo ansiedad, depresión y estrés con el consumo de alcohol, siendo contrario a lo reportado por Lukács quien encontró que los trastornos mentales no son un factor adverso para el consumo de alcohol.<sup>27</sup> En contraparte, fue similar a un estudio realizado en estudiantes de medicina de una universidad de la India ( $p=0,000$ ).<sup>22</sup>

Se hace necesario a partir de los resultados que las escuelas de medicina implementen mecanismos de identificación de casos, así como de apoyo y seguimiento a aquellos estudiantes en los cuales se identifique algún indicador que sugiera la presencia ya sea de trastornos mentales del tipo ansiedad, depresión o estrés, así como de consumo de alcohol ya que éstos en gran medida son potencialmente responsables de afectar su posibilidades de avanzar en su estudios de medicina de manera satisfactoria.

#### **Limitaciones**

El presente estudio presenta limitaciones: en primer lugar, el tamizaje de la depresión, ansiedad y estrés a través de escalas como el DASS-21, no permite evaluar de forma integral dichos trastornos ya que no evalúa otras características clínicas. Otra limitación vendría a ser que solo se evaluó a estudiantes de una sola facultad y universidad, existiendo la posibilidad de encontrar otra realidad en otras facultades y universidades; y por último el diseño de estudio transversal no permite establecer una relación de causalidad.

#### **Conclusión**

Existe asociación entre los trastornos mentales y el incremento en el riesgo de consumo de alcohol en estudiantes de medicina.

**Agradecimientos:** A los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Los Andes.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Salud mental. OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>.
2. Polanco A, Ortiz L, Pérez C, Parra P, Fasce E, Matus O, Torres G y Meyer A. Relación de antecedentes académicos y expectativas iniciales con el bienestar académico de alumnos de primer año de medicina. *Fundación Educ Med*. 17(4):205-11, 2014.
3. Perales A, Izaguirre M, Sánchez E, Barahona L, Martina M, Amemiya I, et al. Salud mental en estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. *Anales de La Facultad de Medicina* 80(4): 443-50, 2019.
4. Sánchez-Marín C, Chichón-Peralta J, León-Jiménez F, Alipazaga-Pérez P. Trastornos mentales en estudiantes de medicina humana en tres universidades de Lambayeque, Perú. *Rev Neuropsiquiatr* 79(4): 197-206, 2017.
5. Ponce CE, Pilco GA, Santos DA, Erazo LG. Alteración de la salud mental y consumo de alcohol en estudiantes de la Universidad Nacional de Chimborazo. *Cambios Rev Méd* 20(1): 39-43, 2021.
6. Cabanillas-Rojas W. Consumo de alcohol y género en la población adolescente escolarizada del Perú: evolución y retos de intervención. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 37(1): 148-54, 2020.
7. Cruz JS. Niveles de riesgo por consumo de alcohol en estudiantes de medicina en una universidad pública de México. *Rev Iberoam Prod Acad Gestión Educativa*. 7(14): 1-16, 2020. doi: <https://orcid.org/0000-0002-8659-2769>.
8. Salomón-Cruz J. Niveles de riesgo por consumo de alcohol en estudiantes de medicina en una universidad pública de México. *Rev. Iberoamericana de Producción Académica y Gestión Educativa*; 7(14): 1-16. 2020.
9. Castaño-Pérez GA, Calderón-Vallejo GA. Problemas asociados al consumo de alcohol en estudiantes universitarios. *Rev Latino Am Enfermagem* 22(5): 739-746, 2014. doi: 10.1590/0104-1169.3579.2475.
10. Arrieta K, Díaz S y González F. Síntomas de depresión y ansiedad en jóvenes universitarios: prevalencia y factores relacionados. *Rev Clín Medicina Fam* 7(1): 14-22, 2014. doi: <https://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2014000100003>.
11. Rawford JR, Henry JD. The depression anxiety stress scales (DASS): normative data and latent structure in a large nonclinical sample. *Br J Clin Psychol* 42: 111-31, 2003. doi: 10.1348/014466503321903544.
12. García M, Novalbos Ruiz J, Martínez Delgado J, O'Ferrall C. Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test in university students: AUDIT and AUDIT-C. 28: 4, 2016.
13. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, FUENTE JR, Grant M. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 88(6):791-804, 1993. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
14. Higgins-Biddie JC, Babor TF. A Review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for Screening in the United States: Past Issues and Future Directions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 44(6): 578-86 2018. doi: 10.1080/00952990.2018.1456545.
15. Carbonell D, Cedeño SV, Morales M, Badiel M, Cepeda I. Síntomas depresivos, ansiedad, estrés y factores asociados en estudiantes de medicina. *IJEPH* 2(2): e021, 2019. doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.5497.
16. Seleme ML, Carbonetti MJ, Retamar A, Moreno SE, Carbonetti ME. Prevalencia de síntomas de depresión, ansiedad y estrés en estudiantes de medicina de la Universidad Nacional de Córdoba en el retorno a la presencialidad. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* .2022; 79(Suplemento JIC XXIII).
17. Ramón-Arhués E, Gea-Caballero V, Granada-López JM, Juárez-Vela R, Pellicer-García B, Antón-Solanas I. The Prevalence of Depression, Anxiety and Stress and Their Associated Factors in College Students. *Int J Environ Res Public Health* 17(19): 7001, 2020. doi: 10.3390/ijerph17197001.
18. Kumar B, Shah MAA, Kumari R, Kumar A, Kumar J, Tahir A. Depression, Anxiety, and Stress Among Final-year Medical Students. *Cureus* 11(3): e4257, 2019. doi: 10.7759/cureus.4257.
19. Sandoval KD, Morote-Jayacc PV, Moreno-Molina M, Taype-Rondan A. Depresión, estrés y ansiedad en estudiantes de Medicina humana de Ayacucho (Perú) en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Rev Colomb Psiquiatr* 2021. doi: 10.1016/j.rcp.2021.10.005.
20. Singh A, Lal A, Shekhar Prevalence of depression among medical students of a private medical college in India. *Online J Health Allied Sci* 9: 8, 2010.
21. Supe AN. A study of stress in medical students at Seth G.S. Medical College. *J Postgrad Med* 44: 1-6, 1998.
22. Lobal S, Gupta S, Venkatarao E. Stress, anxiety & de-

- pression among medical undergraduate students & their socio-demographic correlates. *Indian J Med Res* 141(3): 354-7, 2015.
23. Romero-Rodríguez E, Pérula de Torres LÁ, Fernández García JÁ, Camarells Guillem F. Consumo de alcohol de los estudiantes de Medicina, Enfermería y residentes de Medicina Familiar y Comunitaria. *Aten Primaria* 53(1): 111-3, 2021.
  24. Mejía R, Vargas M, Talledo-Ulfe L, Rodríguez AS, Benites-López K, Payano-Chumacero K, et al. Factors associated with alcohol and tobacco dependence on students of eight peruvians medical schools. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 54(4): 291-298, 2016.
  25. Gavurova B, Ivankova V, Rigelsky M. Relationships between Perceived Stress, Depression and Alcohol Use Disorders in University Students during the COVID-19 Pandemic: A Socio-Economic Dimension. *Int J Environ Res Public Health* 17(23): 8853, 2020.
  26. Ponce-Guerra C, Reyes Valenzuela C. Consumo de alcohol en estudiantes en tres facultades de la Universidad Nacional de Chimborazo. *Revista Eugenio Espejo* 12(2): 42-9, 2018.
  27. Lukács A. Factors associated with risky alcohol consumption in Hungarian university students. *J Substance Use* 2023. doi: 10.1080/14659891.2023.2173100.



**la segunda**

SEGUROS