

Interciencia

Revista Científica de la
Clínica Internacional

VOLUMEN 5 NÚMERO 1 ENERO - MARZO 2014



Alfredo Guerreros Benavides¹

Estimados lectores:

A pesar de las dificultades propias de un año difícil, nuestros continuos colaboradores persisten tenazmente para asegurar la supervivencia de esta revista con la búsqueda de nuevas opciones, en medio de las limitadas oportunidades de investigación.

En esta ocasión se incluyen no solo investigaciones intrínsecas del campo clínico, sino también de la propia gestión de ese ámbito, evaluada por el ojo crítico de la farmacia clínica –una división de nuestra organización en creciente desarrollo en los aspectos de gestión, práctica clínica y académica– que pretende lograr los más altos estándares, entre ellos, la evaluación de la prescripción médica.

Las colaboraciones externas siempre son bienvenidas, sobre todo si han sido elaboradas en torno a dos de las verdaderas pandemias de nuestro siglo, la diabetes mellitus y la tuberculosis. Ambas han permanecido silentes durante mucho tiempo, muy inmiscuidas en nuestra población y totalmente soslayadas hasta que finalmente hacen su aparición y si están asociadas, sus efectos se potencian exponencialmente.

En este pequeño mensaje rendimos homenaje a un frecuente colaborador de la revista que realmente la enaltece con cada uno de sus artículos, que colabora como el más vehemente escritor y con la humildad que solo poseen quienes están destinados a la trascendencia, me refiero al Dr. Raúl León Barúa, a él nuestro eterno agradecimiento.

A ustedes queridos lectores, los invito una vez más a revisar, disfrutar y criticar este nuevo número de Interciencia.

1. Unidad de Investigación y Docencia. Clínica Internacional. Lima, Perú"

Interciencia

Revista Científica de la Clínica Internacional



EDITOR EN JEFE

Alfredo G. Guerreros Benavides
Clínica Internacional. Lima, Perú

EDITORES ASOCIADOS

Hernando Torres Zevallos
Clínica Internacional. Lima, Perú

David Lira Mamani
Clínica Internacional. Lima, Perú

Giuliana Malásquez Rodríguez
Clínica Internacional. Lima, Perú

EDITOR DE ESTILO

Brenda Escalante Cifuentes

COMITÉ EDITORIAL

Raúl León Barúa
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Amador Carcelén Bustamante
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Roberto Berendson Seminario
Universidad Peruana Cayetano Heredia

COORDINACIÓN EDITORIAL

Adriana Orozco Dede
Clínica Internacional. Lima, Perú

DISEÑO

Boom Publicidad S.A.C.

TRADUCCIÓN

Zully Llontop Domenack
Grupo Rosetta S.A.C.

CONTÁCTENOS

Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional.
Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima 01, Perú.
EditorInterciencia@cinternacional.com.pe

Publicado en Lima, Perú

AUTORIDADES DE LA CLÍNICA INTERNACIONAL

Marcelo Escobar García
Gerente General

Luis Sánchez Acevedo
Director Médico Sede Lima

Alcides García Barrionuevo
Director Médico Sede Hospitalaria San Borja

Alfredo Guerreros Benavides
Director Médico Sede Ambulatoria y Cirugía de día San Borja



SOBRE INTERCIENCIA

Interciencia es el órgano oficial de publicación científica de la Clínica Internacional. Sus páginas son de distribución gratuita y de libre acceso para toda la comunidad científica nacional e internacional, y pueden ser utilizadas para fines académicos y científicos, siempre que el autor sea citado.

El contenido de los artículos publicados en Interciencia pertenece exclusivamente a sus autores, y no expresa necesariamente la opinión de los miembros del Comité Editorial ni de la Clínica Internacional.

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú
N° 2013-08028

Editado por: Clínica Internacional S.A.
Jirón Washington 1471, Lima 01. Lima, Perú.

Edición: Volumen 5, número 1, enero - marzo 2014

Impreso por: Corporación Gráfica Aliaga S.A.C.
Jirón José de la Torre Ugarte 570, Lima 14. Lima, Perú.

Lima, enero de 2015



El Planeta Agua: Visto desde el espacio, la característica más llamativa de nuestro planeta es el agua.

Terapia antihipertensiva combinada en pacientes hipertensos controlados en una clínica privada de Lima

Silvia Jimena L. D. Alegría Alzamora¹, Ricardo Patrón Madge¹, Andrea Portocarrero Castillo¹, Félix Álvaro Medina Palomino^{1,2}

RESUMEN

Objetivo: Describir el uso de terapia antihipertensiva combinada en una muestra de pacientes hipertensos controlados confirmados mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). **Materiales y métodos:** Se recolectó información a partir de historias clínicas de pacientes mayores de 18 años que acudieron al consultorio de procedimientos cardiológicos de una clínica privada de Lima, con diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) controlada documentada por MAPA y que no modificaron la terapia antihipertensiva durante al menos un mes previo a la toma del MAPA. **Resultados:** Se seleccionó una muestra de 75 pacientes con una edad promedio de 59,5 años, de los cuales la mayoría fueron mujeres (64 %). La terapia combinada fue prescrita para 47 % (n = 35) de los pacientes. En el grupo de terapia combinada el número promedio de fármacos antihipertensivos fue 2,4; los esquemas predominantes fueron: antagonistas de receptores de angiotensina-II (ARA-II) + hidroclorotiazida (HCT) en un 51 % de casos y ARA-II + HCT + calcioantagonista (CAA) en el 17 % de casos. **Conclusiones:** La terapia combinada fue predominante en el género femenino basada en la combinación de dos fármacos antihipertensivos, siendo el ARA-II, el agente más utilizado en las combinaciones.

Palabras clave: Arterial. Antihipertensivo. Presión. Terapia. Terapia combinada.

1. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

2. Servicio de Cardiología, Clínica Internacional. Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la patología cardiovascular más frecuente y de mayor impacto, pues explica el 41 % de la mortalidad en el adulto mayor en Lima¹; asimismo, es el factor de riesgo modificable con mayor presencia en los eventos cardiovasculares (CV)². Los principales ensayos han demostrado de manera concluyente que existe una relación directa entre el nivel de la presión arterial (PA) y la morbilidad cardiovascular³.

La prevalencia en el Perú ha aumentado de 23,7 % al 27,3 % según el estudio TORNASOL II realizado en el 2011 a nivel nacional. Parte importante de la población con HTA se encuentra sin tratamiento o con uno inadecuado. Según el estudio mencionado, el 39,3 % de hipertensos recibía tratamiento, y de estos, solo el 20,6 % se encontraba controlado⁴.

Las modificaciones del estilo de vida son esenciales y estratégicas en la prevención y tratamiento de la HTA. De manera que debe ser una constante en todo esquema terapéutico, independientemente de la necesidad del empleo de fármacos. Existen probadas conductas que, además de reducir de manera efectiva los niveles de la PA, también impactan positivamente en la disminución de los eventos CV⁵.

Con respecto a la terapia farmacológica, el inicio precoz de antihipertensivos (A-HTA) se recomienda en personas con niveles de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 160 mmHg, o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 100 mmHg, con cualquier nivel de riesgo cardiovascular (RCV)⁶⁻⁸. Los beneficios principales de la terapia A-HTA se deben a la reducción de la PA y son independientes del fármaco elegido⁹. Se debe procurar alcanzar gradualmente las metas terapéuticas dentro del primer mes de iniciado el tratamiento¹⁰. La terapia combinada presenta las ventajas de ofrecer mayor probabilidad de alcanzar las metas de PA, y de hacerlo en menor tiempo, actuar sobre distintos mecanismos fisiopatológicos simultáneamente, disminuir los efectos adversos y aumentar la adherencia al utilizarse como un único comprimido¹¹. Puede considerarse el uso de terapia combinada como esquema inicial en pacientes con

PA basal marcadamente alta o con alto RCV².

Para poder clasificar a los pacientes hipertensos como controlados, es de elección la medida de PA clínica. La recomendación es lograr una PA clínica $<140/90$ mmHg en la mayoría de las poblaciones hipertensas^{5,12-17}. Recientemente se han recomendado métodos complementarios para verificar el control de la HTA, uno de estos es el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA), que tiene la ventaja de correlacionarse de manera más precisa con el DOB que la PA clínica e incluso presenta mayor valor pronóstico de eventos y mortalidad CV¹⁸⁻²⁰. Se considera controlado el tener en promedio durante el periodo diurno una PAS <135 mmHg y PAD <85 mmHg, durante el nocturno una PAS <120 mmHg y PAD <70 mmHg y en las 24 horas una PAS <130 mmHg y una PAD <80 mmHg²¹.

Actualmente, en nuestro medio no se dispone de datos locales con respecto al número de agentes A-HTA y tipo de combinaciones de estos necesarios para lograr las metas de control de la HTA; motivo de este estudio, con el que se pretende describir el tratamiento A-HTA con énfasis en la terapia combinada en pacientes hipertensos controlados.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo. Se llevó a cabo la revisión de historias clínicas a partir del registro de pacientes del Consultorio de Procedimientos Cardiológicos de la Clínica Internacional-Sede San Borja (Lima, Perú), para la realización de un MAPA durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2013 y el 31 de enero de 2014 (13 meses).

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes de 18 o más años de edad, pacientes con diagnóstico de HTA primaria, pacientes sin modificación del tratamiento antihipertensivo durante el mes previo al MAPA, pacientes con control óptimo según criterios de MAPA (periodo diurno y nocturno), pacientes con MAPA con ≥ 70 % de lecturas válidas. Se excluyó a: pacientes con HTA secundaria, pacientes gestantes y púerperas, pacientes con hospitalizaciones en los últimos 30

días, pacientes con endocrinopatías no controladas, enfermedad renal crónica (estadio III en adelante), enfermedad de tejido conectivo (u otras que requieren corticoterapia crónica), arritmias cardíacas clínicamente significativas o uso de marcapasos, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedades psiquiátricas no controladas.

Se registró la información de interés a partir de la revisión de historias clínicas, en los datos consignados en la consulta más cercana a la fecha del MAPA. Además de datos de edad y género, se obtuvieron datos clínicos como peso, Índice de masa corporal (IMC), tiempo de HTA y comorbilidades. En los casos en los que no hubo registro del tiempo de enfermedad, se consideró el tiempo mínimo de enfermedad, a partir de la primera consulta en la que se consignó el diagnóstico de HTA y se indicaba antecedente de esta enfermedad. En cuanto a exámenes auxiliares, se registraron los resultados de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y la fecha de su realización. En cuanto a la información sobre tratamiento A-HTA, se registró el número de fármacos, la dosis y la fecha de inicio de los esquemas, considerando como punto referencial la fecha de realización del MAPA. Adicionalmente se registró el uso de otros medicamentos no A-HTA.

En relación al MAPA se utilizaron los modelos 90217 o 90207 de marca SPACELABS, validados internacionalmente²⁰, se consideró la fecha de realización, los promedio de PAS y PAD diurna, nocturna y de 24 horas, los datos de patrón nocturno y el porcentaje de lecturas válidas. Los datos del MAPA de patrón nocturno consideraron las categorías non-dipper, si el descenso de la PA nocturna fue menor al 10 %, dipper, si el descenso fue entre 10 % y 20 %; dipper extremo, si el descenso fue mayor a 20 %; y riser, cuando hubo un aumento.

Los datos fueron ingresados a un formulario electrónico con validación interna aplicable a dispositivos móviles diseñado en el programa Magpi. El ingreso de datos estuvo a cargo de los tres investigadores y se realizó una doble revisión de las historias seleccionadas para el control de calidad de la información. La base de datos fue transferida al programa Stata versión 12.0 para Mac software.

Para el análisis, se realizó la descripción de las características demográficas y clínicas de acuerdo a género. Se encontró el valor «p» para cada variable. Se identificó el medicamento o grupo de medicamentos utilizados con mayor frecuencia tanto para el grupo de monoterapia como para el de terapia combinada, y se describió según género, al igual que a la tendencia en el patrón nocturno, según grupo de tratamiento.

Se calculó el Score de Framingham (SF) del 2008 en los pacientes que contaban con perfil lipídico, y se utilizó la PAS promedio de día en lugar de la PAS clínica. En el caso de los pacientes que no contaban con el dato de tabaquismo consignado en la historia, se les consideró negativo.

RESULTADOS

Según los criterios de inclusión y exclusión de 1007 historias clínicas revisadas, se seleccionaron 75 pacientes (ver Figura 1).

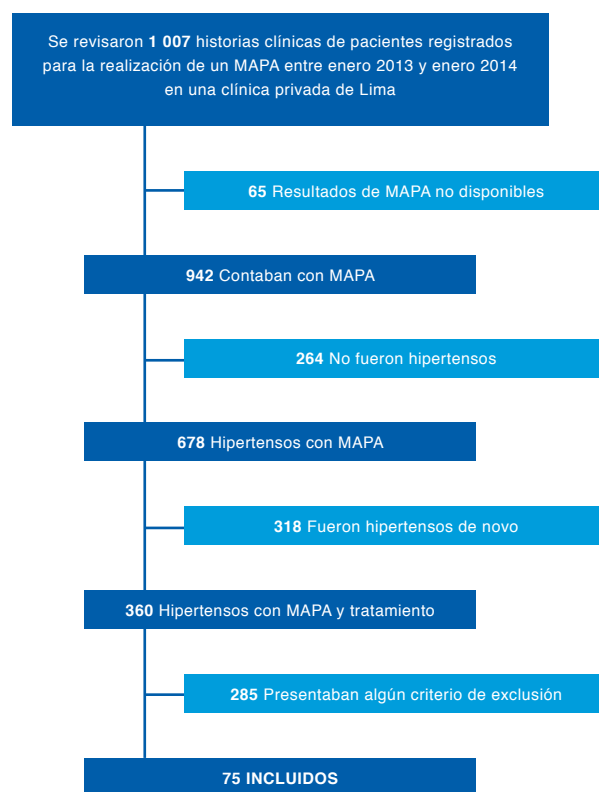


Figura 1. Proceso de identificación de la población de estudio.

Con respecto a las características demográficas (ver Tabla 1), 48 de los 75 pacientes (64 %) fueron de género femenino (la relación mujeres a hombres fue de 1 a 8) y la media de la edad fue 59,5 años (desviación estándar [DE] 13,2), mujeres 62,5 (DE: 12) y hombres 54,2 (DE: 13,7) con un $p < 0,05$. En cuanto a las características clínicas (ver Tabla 1), la mediana del tiempo de diagnóstico de HTA fue cercano a 4 años (49 meses $\pm$ 43, información disponible en 58 casos). El IMC se pudo establecer en 44 casos con una media de $28,7 \pm 4,2$, y de estos, 8 presentaban un IMC ideal, 22 sobrepeso y 14 obesidad.

No se halló diferencia estadística para los promedios de PAS. En cuanto a los patrones nocturnos, alrededor de la mitad de la muestra tuvo un patrón distinto a *dipper* (48 %), los cuales representaban una mayor proporción para el grupo de mujeres (52 %) que para los hombres (41 %), $p = 0,35$.

La terapia combinada fue prescrita para 35 pacientes (47 %) (ver Tabla 2). En cuanto a la predominancia del tipo de tratamiento según género, se halló que el 58 % de mujeres recibió terapia combinada mientras que el 74 % de varones recibió monoterapia, $p < 0,01$.

Tabla 1. Distribución de características demográficas y clínicas de acuerdo a género.

Características Número (%)	Mujeres n = 48	Hombres n = 27	Global n = 75	p
Edad (años)	62,5 $\pm$ 12	54,2 $\pm$ 13,7	59,5 $\pm$ 13,2	0,01*
Tiempo de enfermedad (meses)	52 $\pm$ 46,3	43 $\pm$ 37	49 $\pm$ 43	0,4**
Peso (kilogramos) (n = 66)	69,6 $\pm$ 12,7	83,4 $\pm$ 9	74,3 $\pm$ 13,2	<0,001*
IMC (44)	28,8 $\pm$ 4,8	28,4 $\pm$ 2,8	28,7 $\pm$ 4,2	0,7*
Nº pacientes con IMC	28 (58 %)	16 (59 %)	44 (59 %)	0,46***
Peso ideal	7 (15 %)	1 (4 %)	8 (11 %)	
Sobrepeso	11 (23 %)	11 (41 %)	22 (29 %)	
Obesidad ^a	10 (21 %)	4 (15 %)	14 (19 %)	
Sin dato	20 (42 %)	11 (41 %)	31 (41 %)	
Comorbilidades				
Dislipidemia	25 (52 %)	18 (67 %)	43 (57 %)	0,22***
Obesidad ^a	11 (38 %) (n = 29)	4 (27 %) (n = 16)	15 (33 %) (n = 45)	0,44***
Hipotiroidismo	5 (10 %)	0	5 (7 %)	-
Diabetes	3 (6 %)	1 (4 %)	4 (5 %)	NS****
Otro	1 (2 %)	2 (8 %)	3 (4 %)	

*T test, **Prueba de Mann-Whitney, *** prueba de Chi cuadrado, **** prueba exacta de Fisher. IMC: índice de masa corporal. En base al total de pacientes con IMC disponible. (a) En base a los pacientes con IMC disponible sumado a los pacientes con diagnóstico de obesidad sin IMC disponible. Otros: enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica.

Se identificó al menos una comorbilidad en 53 pacientes (71 %) y 12 de 53 pacientes, tuvieron más de una. Las principales comorbilidades fueron: dislipidemia (57 %) y obesidad (33 %).

Se halló un SF promedio –del año 2008–de 9,3 % (DE: 7,1 %) global, el cual fue mayor para el grupo de hombres (13 %) (DE: 9,9 %) que de mujeres (7,3 %) (DE: 3,8 %). El SF para los 6 varones tomando ácido acetilsalicílico (AAS) fue entre 1 % y 30 %, y para las 9 mujeres entre 1 % y 15,9 %.

Los resultados del MAPA se detallan en la Tabla 2, los promedios de PAD diurno y nocturno fueron significativamente menores en las mujeres ($p < 0,05$).

Las características según tipo de terapia se detallan en la Tabla 3. La edad y el tiempo de enfermedad fueron mayores en el grupo que recibió terapia combinada, con un $p = 0,02$ en ambos casos. El grupo de terapia combinada mostró mayor proporción de dislipidemia (69 %) y obesidad (23 %) en comparación con el grupo con monoterapia (48 % y 18 %).

La mediana del tiempo entre el inicio del tratamiento A-HTA y la realización del MAPA, fue 7,2 meses (rango intercuartil -RIC-: 1,9-19); mayor en el grupo con terapia combinada (mediana: 11,7 meses, RIC: 4,3-23,6) que en el grupo con monoterapia (mediana: 4,7 meses, RIC: 1,6-16). Se observaron diferencias significativas para los promedios de PAS y PAD (diurnas y nocturnas),

Tabla 2. Valores del MAPA y distribución de patrón nocturno de según género.

MAPA		Mujeres n = 48	Hombres n = 27	Global n = 75	p
Día	Sistólica	117 ± 8	120 ± 9	118 ± 9	0,08*
	Diastólica	70 ± 7	74 ± 6	71 ± 6	0,02*
Noche	Sistólica	104 ± 8	107 ± 6	105 ± 8	0,2*
	Diastólica	60 ± 6	63 ± 4	61 ± 5	0,03*
24 h	Sistólica	113 ± 7	117 ± 7	115 ± 7	0,05*
	Diastólica	67 ± 6	71 ± 5	69 ± 6	0,01*
Patrón nocturno	Dipper	23 (48 %)	16 (59 %)	39 (52 %)	
	Otros	25 (52 %)	11 (41 %)	36 (48 %)	0,35*

*T test.

Otros: Non-dipper, Dipper extremo, Riser.

Tabla 3. Tipo de terapia y número de antihipertensivos de acuerdo a género.

Terapia		Femenino n = 48 (%)	Masculino n = 27 (%)	Global n = 75
Monoterapia	Total	20 (42 %)	20 (74 %)	40 (53 %)
		28 (58 %)	7 (26 %)	35 (47 %)
Terapia combinada	2	18 (37 %)	4 (15 %)	22 (30 %)
	3	9 (19 %)	3 (11 %)	12 (16 %)
	4	1 (2 %)	-	1 (1 %)
Mediana de antihipertensivos (promedio)		2 (1,8)	1 (1,4)	1 (1,7)

Tabla 4. Distribución de características demográficas y clínicas de acuerdo a tipo de terapia.

Características Número (%)		Monoterapia n = 40	Terapia combinada n = 35	Global n = 75	p
Sexo					
Femenino		20 (50 %)	28 (80 %)	48	
Masculino		20 (50 %)	7 (20 %)	27	0,007***
Edad (años)		56,2 ± 12,9	63,2 ± 12,6	59,5 ± 13,2	0,02**
Tiempo de enfermedad (meses)		39 ± 37	61,5 ± 47,4	49 ± 43	0,02**
Tiempo de tratamiento (meses)		4,7 [RIC: 1,6-16]	11,7 [RIC: 4,3-23,6]	7,2 [RIC: 1,9-19]	
Peso (kilogramos)		76,1 ± 12,7	72,6 ± 13,7	74,3 ± 13,2	0,3**
Sobrepeso		13 (33 %)	10 (29 %)	23 (32 %)	0,29***
Comorbilidades					
Dislipidemia		19 (48 %)	24 (69 %)	43 (57 %)	0,03***
Obesidad		7 (32%) (n = 22)	8 (35%) (n = 23)	15 (33 %) (n = 45)	0,6***
Hipotiroidismo		2 (5 %)	3 (9 %)	5 (7 %)	-
Diabetes		2 (5 %)	2 (6 %)	4 (5 %)	NS****
Otros		1 (3 %)	2 (6 %)	3 (4 %)	
MAPA					
Día	Sistólica	120 ± 9	116 ± 8	118 ± 9	0,04*
	Diastólica	73 ± 6	70 ± 7	71 ± 6	0,02*
Noche	Sistólica	107 ± 6	103 ± 7	105 ± 8	0,02*
	Diastólica	63 ± 4	60 ± 6	61 ± 5	0,02*
24h	Sistólica	116 ± 7	113 ± 7	115 ± 7	0,05*
	Diastólica	70 ± 5	67 ± 7	69 ± 6	0,03*
Patrón nocturno	Dipper	24 (60 %)	15 (43 %)	39 (52 %)	0,14***
	Otros	16 (40 %)	20 (57 %)	36 (48 %)	

*T test, **prueba de Mann-Whitney, *** prueba de Chi cuadrado, **** prueba exacta de Fisher. Otros: Non-dipper, Dipper extremo, Riser.

los cuales fueron menores en el grupo de terapia combinada. Se observó que la mayoría de pacientes con patrón nocturno *dipper* recibía monoterapia (60 %) a diferencia de los pacientes con terapia combinada, quienes en su mayoría presentaban un patrón nocturno distinto a *dipper* (57 %).

Las familias de A-HTA indicadas con mayor frecuencia en el grupo que recibía monoterapia fueron: antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II) (58 %). En el grupo de terapia combinada el promedio de A-HTA fue 2,4, los esquemas predominantes fueron: ARA-II + hidroclorotiazida (HCT) (51 %), ARA-II + HCT + calcioantagonista (CAA) (17 %); resultados adicionales detallados en las Tablas 4 y 5.

Tabla 5. Frecuencia de combinaciones de familias de antihipertensivos prescritos coincidentes con la realización del MAPA.

Combinaciones de familias de antihipertensivos	Femenino (%)	Masculino (%)	n (%)
ARA-II + HCT	14 (50 %)	4 (57 %)	18 (51%)
ARA-II + HCT + CAA	5 (18 %)	1 (14 %)	6 (17%)
ARA-II + HCT + BB	2 (7 %)	1 (14 %)	3 (9 %)
ARA-II + CAA	2 (7 %)	-	2 (6 %)
ARA-II + BB	1 (4 %)	-	1 (3 %)
ARA-II + BB + IECA	1 (4 %)	1 (14 %)	2 (6 %)
IECA + BB	1 (4 %)	-	1 (3 %)
IECA + HCT + BB	1 (4 %)	-	1 (3 %)
ARA-II + CAA + BB + E	1 (4 %)	-	1 (3 %)

Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II), hidroclorotiazida (HCT), calcioantagonista (CAA), beta-bloqueador (BB), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), espironolactona (E).

Tabla 6. Frecuencia de uso de antihipertensivos por familias en pacientes recibiendo monoterapia al momento de realización del MAPA.

Familias de fármacos antihipertensivo	Femenino (%)	Masculino (%)	n (%)
ARA-II	10 (50 %)	13 (65 %)	23 (58 %)
IECA	3 (15 %)	4 (20 %)	7 (18 %)
BB	3 (15 %)	3 (15 %)	6 (15 %)
CAA	3 (15 %)	-	3 (8 %)
AA	1 (5 %)	-	1 (1 %)

Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), calcioantagonista (CAA), beta-bloqueador (BB), alfa-agonista (AA).

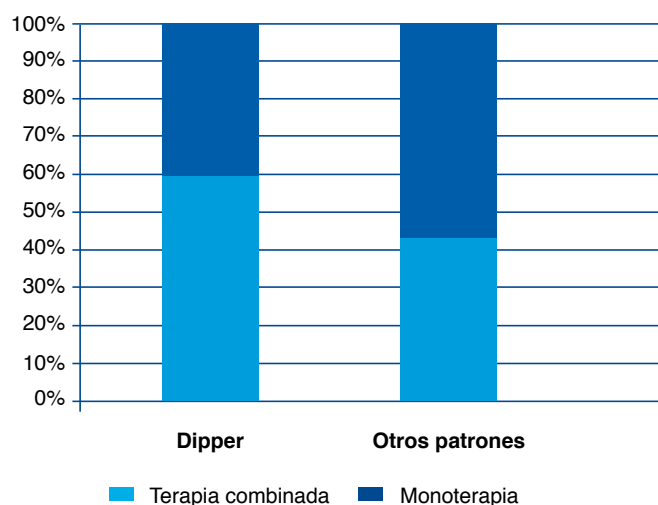


Figura 2. Frecuencia de patrón nocturno según tipo de terapia. Otros patrones: Non-dipper, Dipper extremo, Riser.

Se encontró polifarmacia en 36 pacientes (48 %) considerando fármacos A-HTA y no A-HTA. La proporción con polifarmacia fue superior en el grupo con comorbilidades (58 % vs. 17 %, $p = 0,01$). Los fármacos no A-HTA más frecuentes fueron los hipolipemiantes (27/43 pacientes con dislipidemia), dentro de ellas: atorvastatina, utilizada por 19 pacientes de un total de 27 (70 %), y el AAS en 15 pacientes de un total de 75 pacientes (20 %) (ver Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencia de tratamiento no antihipertensivo según tipo de terapia antihipertensiva.

Fármacos no antihipertensivos	Monoterapia n = 40	Terapia combinada n = 35	Global n = 75
Hipolipemiantes			
Global	13 (33 %)	14 (40 %)	27 (36 %)
atorvastatina	7 (18 %)	12 (34 %)	19 (25 %)
simvastatina	3 (7 %)	1 (3 %)	4 (5 %)
ciprofibrato	1 (3 %)	1 (3 %)	2 (3 %)
gemfibrozilo	2 (5 %)	-	2 (3 %)
ezetimibe	3 (7 %)	-	3 (4 %)
Antiplaquetarios			
AAS	5 (13 %)	10 (29 %)	15 (20 %)
clopidogrel	-	1 (3 %)	1 (1 %)
Antidiabéticos			
metformina	4 (10 %)	1 (3 %)	5 (7 %)
Hormonas tiroideas			
levotiroxina	2 (5 %)	3 (9 %)	5 (7 %)

DISCUSIÓN

La HTA es una importante enfermedad que conlleva un alto RCV, asociada a una alta tasa de morbilidad y mortalidad a nivel global. El éxito del tratamiento de la HTA es limitado a pesar de los distintos enfoques de diagnóstico y tratamiento¹, ya que a nivel poblacional, menos de la mitad de hipertensos se encuentran controlados⁴.

Este estudio presenta las características clínicas, con énfasis en la terapéutica recibida por una muestra de pacientes hipertensos controlados, confirmado mediante MAPA.

En esta muestra la mayoría fueron mujeres con una edad promedio significativamente mayor a la de los varones. A pesar de que en nuestro país existe una mayor prevalencia de varones hipertensos²², este hallazgo es esperable pues se reconoce que las mujeres acuden con mayor frecuencia a la consulta médica y el número de consultas en mujeres hipertensas triplica al número de estas para varones¹. Además, el promedio de edad en mujeres fue mayor probablemente debido al aumento de la incidencia de HTA en mujeres postmenopáusicas²².

Una proporción de la población seleccionada puede considerarse de moderado a alto RCV en función a los siguientes factores: la media de edad cercana a los 60 años, la presencia de sobrepeso u obesidad, la presencia de dislipidemia y el SF. Además, la presencia de un patrón nocturno patológico en aproximadamente la mitad de la muestra es un factor predictor de eventos CV y DOB²³. Es resaltante entonces, encontrar un promedio de tiempo de enfermedad corto, siendo probablemente subestimado al tratarse de una enfermedad mayormente asintomática y con un diagnóstico tardío.

La obesidad ha sido considerada como una epidemia²⁴, y es reconocida su relación con la HTA. En el estudio *Framingham* se observó que la PAS y la PAD aumentaba de forma directa con el IMC²⁵, y en los estudios PRESCAP se observó que el exceso de peso es una de las variables asociadas al mal control de PA²⁶, explicable por el incremento de la resistencia a la insulina en estos pacientes, aumentando además el RCV²⁵. En esta muestra, a pesar de un sesgo de

información, se estima un 32 % de obesos, similar al de la población hipertensa reportada por un estudio realizado en España donde se reporta 36 %²⁷.

La dislipidemia es considerada un factor de RCV ya que produce daño endotelial²⁸, clásicamente se reconoce que el LDL incrementado, HDL disminuido y triglicéridos incrementados, son factores de riesgo independientes²⁹. En este estudio se registraron diversas combinaciones de dislipidemias para la mayoría de los pacientes de la muestra.

Se observó que el perfil de la muestra consistía en pacientes con porcentajes considerables de obesidad y dislipidemia, motivo por el cual se calculó del SF con el que se encontró un valor promedio de 9,3 %; cabe resaltar que hubo sesgos para el cálculo, como el valor de PA utilizado (PAS diurna según MAPA en lugar de PA clínica), la consideración de que los pacientes eran no-fumadores y que algunos pacientes se encontraban recibiendo tratamiento hipolipemiente, lo cual alteraba el perfil lipídico subestimando el SF promedio.

La HTA está relacionada con la utilización de diversos grupos farmacológicos –además de los antihipertensivos– como los hipolipemiantes y el AAS, lo cual se reflejó en la mayor proporción de polifarmacia en los pacientes con comorbilidades.

Se recomienda el uso de AAS como prevención primaria en pacientes con un SF ≥ 10 % (varones) y ≥ 20 % (mujeres)^{15,30}; sin embargo, estudios más recientes sugieren que se requiere mayores investigaciones al respecto, ya que el riesgo y beneficio de su uso no se encuentran determinados². En la mayoría de varones recibiendo AAS, se encontró adecuadamente indicado, a diferencia de la prescripción en mujeres, quienes no llegaban al SF mínimo, para estos casos se requiere el cálculo de SF real para poder establecer una adecuada la indicación.

En el grupo de pacientes con dislipidemia, la atorvastatina fue el hipolipemiente prescrito con mayor frecuencia, hallazgo esperable ya que es la estatina sobre la que se conoce tanto la eficacia como la seguridad y ha sido validada por el estudio ASCOT-LLA. El mismo estudio demostró que

pacientes de alto riesgo se benefician de estatinas como prevención primaria³¹.

La terapia combinada, de acuerdo a las guías de hipertensión, es recomendada en pacientes de alto RCV y/o PA basal $\geq 160/100$ mmHg, siendo este último el mejor indicador para su prescripción¹⁰. Esto es debido a que pacientes con las características descritas tienden a tener un difícil control de la PA y frecuentemente requieren de la asociación de fármacos antihipertensivos. Como se mencionó previamente, la terapia combinada presenta la ventaja de tener mayor probabilidad de lograr las metas de PA y hacerlo en menor tiempo¹⁹.

El uso de terapia combinada en la población de hipertensos se da en alrededor del 14 % según el estudio PURE³². En la muestra estudiada, la mayoría de mujeres recibió terapia combinada, a diferencia de los hombres quienes en su mayoría recibieron monoterapia. En general se encontró que cerca de la mitad usó terapia combinada. El esquema más frecuentemente utilizado fue el conformado por dos fármacos, seguido por uno de tres fármacos. Además, el tiempo de enfermedad fue significativamente mayor y se halló un mayor porcentaje de dislipidemia en los pacientes con terapia combinada. Estas características son esperables pues a mayor tiempo de enfermedad, edad más avanzada y mayor número de comorbilidades, existe mayor dificultad de control con monoterapia⁸, lo que hace conveniente el uso de un esquema combinado. A pesar de esto, la mitad de la muestra se encontraba controlada con monoterapia, en quienes se encontró menor edad, menor tiempo de enfermedad y menor porcentaje de dislipidemia, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de terapia.

La familia de medicamentos que se utilizó con mayor frecuencia en esta muestra, tanto para terapia combinada como para monoterapia, fueron los ARA-II. La fisiopatología de la HTA refuerza que esta enfermedad requiere el uso de un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁵, y el hallazgo presentado puede deberse a que no se ha demostrado inferioridad para prevención de eventos CV o mortalidad entre estos dos grupos³³, en cambio, los ARA-II tienen como beneficios presentar

menos efectos adversos, alta tolerabilidad y mayor estabilidad farmacodinámica por lo que se prescriben una vez por día; características que refuerzan la adherencia^{11,21}. En el estudio TORNASOL II se halló un predominio del uso de IECA⁴. La diferencia de elección entre estas familias puede deberse a los distintos niveles adquisitivos de las muestras estudiadas ya que los IECA tienen menor costo.

Los esquemas de terapia combinada más utilizados fueron: ARA-II + HCT seguido por ARA-II + HCT + CAA. Lo cual coincide con las recomendaciones internacionales sobre la elección de ARA-II en conjunto con HCT como primera línea para pacientes con RCV elevado⁵. Con respecto a la HCT, está demostrado su impacto en la morbilidad y mortalidad desde hace varias décadas³⁴. En cuanto a la combinación de ARA-II con CAA; constituye una combinación más recientemente difundida que muestra ventajas sobre la cual el estudio ACCOMPLISH demostró superioridad para la combinación de ARA-II + HCT en cuanto a reducción de eventos CV en pacientes con alto RCV³⁵. A pesar de ello posibles explicaciones del predominio de prescripción de la HCT son el impacto de la industria farmacéutica sobre su disponibilidad en los centros así como la mayor accesibilidad a comparación de los CAA.

En cuanto a la triple combinación, se reconoce que está reservada para pacientes en quienes no se logre una reducción adecuada de la PA, esto es compatible con el uso de dicho esquema en este estudio. El estudio TRINITY demostró la mayor eficacia de estos esquemas triples para el control de PA de difícil control³⁶.

Los promedios de PAS y PAD (diurna y nocturna) fueron menores en los pacientes con terapia combinada; si bien se esperaba este resultado ya que al usar dos medicamentos sus acciones se potencian produciendo una mayor disminución de la PA, no está determinada la meta inferior de PA, pues en pacientes con alto RCV se incrementa la frecuencia de ACV e IMA con una PAD de consultorio <70 mmHg³⁷.

Dentro de las limitaciones cabe recalcar que este estudio se basa en una muestra poco representativa

de la población general, puesto que proviene de pacientes atendidos en un establecimiento privado, con mayor acceso a servicios cardiológicos especializados. También se reconoce que en estos centros la industria farmacéutica tiene mayor impacto sobre la prescripción de determinados medicamentos, hecho que podría también influenciar los resultados obtenidos. Al ser un estudio retrospectivo, se presentaron diversos tipos de sesgos, particularmente los de información y registro. Sin embargo, es el primer estudio local al respecto que abre una serie de inquietudes que deben ser verificadas con nuevos estudios.

Finalmente, a pesar de ser una muestra de pacientes con HTA controlada, hay varios puntos importantes a discusión en la terapéutica indicada, ya que en una proporción importante de pacientes con alto RCV, debió iniciarse una terapia combinada. Además el uso de AAS como prevención primaria solo está indicado en pacientes con alto RCV, por lo que se debe evaluar el riesgo beneficio de su prescripción. De igual manera, es importante que los médicos recalquen la necesidad del cambio de estilos de vida para un mejor control de la HTA y disminución de los RCV. Por último, es recomendable realizar un MAPA control en pacientes mayores con alto RCV para descartar episodios de hipotensión, hecho que aumentaría el riesgo de eventos CV.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Análisis de Situación de Salud del Perú. Lima: MINSA; 2012.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
3. Graettinger WF. Systemic hypertension. In: Crawford MH, editor. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Cardiology*. New York: McGraw-Hill; 2009.
4. Segura L, Agustí CR, Ruiz E. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. *Revista Peruana de Cardiología*. 2011;37(1):19-27.
5. Kotchen TA. Hypertensive Vascular Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2012.
6. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:485-95.
7. Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50:272-98.
8. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
9. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
11. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de hipertensión arterial. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez" *Revista Argentina de Cardiología*. 2013;81(suplemento 2):1-80.
12. Márquez E, Martell N, Gil V; Grupo de trabajo sobre cumplimiento de la asociación de la Sociedad Española de Hipertensión y Liga Española para la lucha contra la HTA. Informe sobre el uso de fármacos en combinación a dosis fijas en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. España: SHE-LELHA. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/cumplimien/usofarmacos.pdf>
13. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J. (Clin Res Ed)*. 1985;291(6488):97-104.
14. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157–72.
15. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure

- target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1500–8.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet*. 1998;351:1755–62.
 17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317:703–13.
 18. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a metaanalysis of 7,030 individuals. *J Hypertens*. 2007;25:1554–64.
 19. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*. 2005;45:499–504.
 20. O'Brien E, Asmar R. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23:697–701.
 21. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of Spacelabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. *J Hypertens*. 1991;9:573–4.
 22. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: evidence for action. Geneva: OMS; 2003.
 23. Quispe R, Sánchez A, Ramírez R, Reyes J. Prevalencia de la hipertensión arterial en personas de 50 y más años de edad. Informe técnico número 1: Salud familiar. ENDES. Perú: INEI; 2010.
 24. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731–68.
 25. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):93–9.
 26. Higgins M, Kamel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J. Hazards of obesity the Framingham experience. *Acta Med Scand*. 1998;723:23–6.
 27. Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Banegas JR, Gonzalez-Segura D, Lou S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681–7.
 28. Divisón J, Alonso F, Prieto M, Rama T, Durá R, Beato P, et al. Prevalencia de obesidad en hipertensos y su influencia en el grado de control de la presión arterial. *Hipertensión*. 2011;28:91–8.
 29. Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, Patil S, Vasnawala H, Gulati. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240–5.
 30. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):18B–25B.
 31. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S; American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Preventive Cardiovascular Nurses Association. *AHA/ACCF 2009 Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults*. *Circulation*. 2009;120:1296–336.
 32. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149–58.
 33. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) *Am Heart J*. 2009;158(1):1–7.
 34. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–59.
 35. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD001841.
 36. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al. *ACCOMPLISH* Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173–81.
 37. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther*. 2010;32(7):1252–69.
 38. Messerli FH, Panjath GS. The J-Curve Between Blood Pressure and Coronary Artery Disease or Essential Hypertension: Exactly How Essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(Suplemento 20):1827–34.

Correspondencia:

Silvia Jimena L. D. Alegría Alzamora
Facultad de Medicina Alberto Hurtado
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Av. Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería,
Lima 31, Lima, Perú.
Tel: (511) 3190000
E-mail: silvia.alegria@upch.pe

Combination antihypertensive therapy in controlled hypertensive patients in a private hospital of Lima

Silvia Jimena Alegría¹, Ricardo Patrón¹, Andrea Portocarrero¹, Félix Álvaro Medina^{1,2}

ABSTRACT

Objective: To describe the use of combination antihypertensive therapy in a sample of controlled hypertensive patients confirmed by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). **Methods and Materials:** The information was collected from medical records of patients older than 18 years old, who visited the cardiology procedures office in a private hospital of Lima, diagnosed with controlled high blood pressure (HBP) documented by ABPM and who did not change antihypertensive therapy for at least one month before taking the ABPM. **Results:** A sample of 75 patients with an average age of 59.5 years old was selected, most of which were women (64%). Combination therapy was prescribed for 47% (n=35) of patients. In the group of combination therapy the average number of antihypertensive drugs was 2.4; predominant schemes were: angiotensin II receptor blocker (ARB-II) + hydrochlorothiazide (HCT) in 51% of cases and ARB-II + HCT + calcium channel blocker (CCB) in 17% of cases. **Conclusions:** Combination therapy was predominant among female patients, based on the combination of two antihypertensive drugs, being ARB-II, the most used agent in combinations.

Key words: Arterial. Antihypertensive. Combination therapy. Pressure. Therapy.

1. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

2. Servicio de Cardiología, Clínica Internacional. Lima, Perú.

INTRODUCTION

High blood pressure (HBP) is the most frequent cardiovascular pathology with greater impact, because it causes 41% of mortality in elderly people in Lima¹; likewise, it is the most frequent adjustable risk factor in cardiovascular events (CV)². The main tests have conclusively shown that there is a direct relation between blood pressure level (BP) and cardiovascular morbimortality³.

Its prevalence in Peru has increased from 23.7% to 27.3%, according to the TORNASOL II study done in 2011 nationwide. The greater part of population with HBP does not have treatment, or has an inappropriate one. According to the above mentioned study, 39.3% of hypertensive people had treatment, and only 20.6% of these ones have been controlled⁴.

Changes of lifestyle are essential and strategic in prevention and treatment of HBP. So that, it must be a constant in every therapeutic scheme, regardless the need of using drugs. There are proved behaviors which, besides reducing effectively BP levels, also have positive impact on the decrease of CV events⁵.

Regarding pharmacological therapy, the early taking of antihypertensive drugs (A-HBP) is recommended to people with levels of systolic blood pressure (SBP) ≥ 160 mmHg, or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 100 mmHg, with any level of cardiovascular risk (CVR)⁶⁻⁸. The main benefits of A-HBP therapy are due to the reduction of BP and are independent of the drug chosen⁹. Therapy goals should be gradually reached in the first month after starting the treatment¹⁰. The use of combination therapy could be considered as an initial scheme in patients with basal BP significantly high or with high CVR².

In order to classify hypertensive patients as controlled, the choice is the clinical measurement of BP. It is recommended to achieve a clinical BP $<140/90$ mmHg in most of hypertensive populations^{5,12-17}. Recently complementary methods have been recommended to verify the control of HBP; one of these ones is the Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), which has the advantage of being

correlated more precisely with DOB than with clinical BP and even has greater prognostic value of events and CV mortality¹⁸⁻²⁰. It is considered as controlled when having an average daytime SBP <135 mmHg and DBP <85 mmHg, night SBP <120 mmHg and DBP <70 mmHg, and 24-hour SBP <130 mmHg and DBP <80 mmHg²¹.

Nowadays, local data, regarding the number of A-HBP agents and the type of combinations of these ones necessary to achieve the goals of HBP control, are not available here; that is the reason of this study, with which we pretend to describe the A-HBP treatment making emphasis on combination therapy in controlled hypertensive patients.

MATERIALS AND METHODS

This is a descriptive, observational and retrospective study. Medical records from the registry of patients of the Cardiology Procedures Office in the *Clinica Internacional* – based in *San Borja (Lima, Peru)* were reviewed, in order to make an ABPM between January 01st, 2013 and January 31st, 2014 (13 months). Inclusion criteria were: patients aged 18 or more years old; patients diagnosed with primary HBP; patients without any change in antihypertensive treatment during the month before the ABPM; patients ideally controlled according to ABPM criteria (daytime and night), patients with ABPM, with $\geq 70\%$ of valid readings. The following were excluded: patients with secondary HBP; pregnant and postpartum patients; patients who were hospitalized in the last 30 days; patients with non-controlled endocrinopathies, chronic kidney disease (stage III and more), connective tissue disease (or any others requiring chronic corticotherapy), clinically significant cardiac arrhythmias or use of pacemakers, coronary disease, stroke, non-controlled psychiatric disorders.

Information of interest was registered out of reviewing medical records, the data recorded in the consultation nearest to the ABPM date. Besides age and gender data, clinical information such as weight, Body Mass Index (BMI), time of HBP and comorbidities, was obtained. When there was no record of the time of disease, the minimum time of disease was considered, from the first consultation where the HBP diagnosis was recorded and

background of this disease was indicated. Regarding auxiliary examinations, results such as total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and their date of taking, were registered. As far as the A-HBP treatment, the number of drugs, dosage and the starting date of schemes were registered, considering as reference the ABPM date. Additionally, the use of other non-A-HBP drugs was registered.

Regarding the ABPM, models 90217 or 90207 of SPACELABS, internationally recognised²⁰, were used. It was considered the execution date; average daytime, night and 24-hour SBP and DBP; night-time pattern data and the percentage of valid readings. The ABPM data of night-time pattern considered the following categories: *non-dipper*, if the decrease of night BP was lower than 10%; *dipper*, if the decrease was between 10% and 20%; *extreme dipper*, if the decrease was higher than 20%; and *riser*, when there was an increase.

The information was input in an electronic form with in-house validation applicable to mobile devices designed in the Magpi program. The data input was in charge of three researchers and a double review of selected medical records was carried out for quality control. The database was transferred to the Stata Program, version 12.0, for Mac software.

For the analysis, demographic and clinical characteristics according to gender were described. The value "p" was found for each variable. The drug or group of drugs more frequently used, both for the group of monotherapy and for that one of combination therapy, was identified, and it was described according to the gender, as well as to the tendency in night-time pattern, according to the group of treatment.

The Score de Framingham (SF) of 2008 was calculated in patients who had lipid profile, and the average daytime SBP was used instead of the clinical SBP. In case of patients who did not have the information of tobacco registered on their medical record, they were considered negative.

RESULTS

According to the inclusion and exclusion criteria

of 1,007 medical records reviewed, 75 patients were selected (Figure 1).

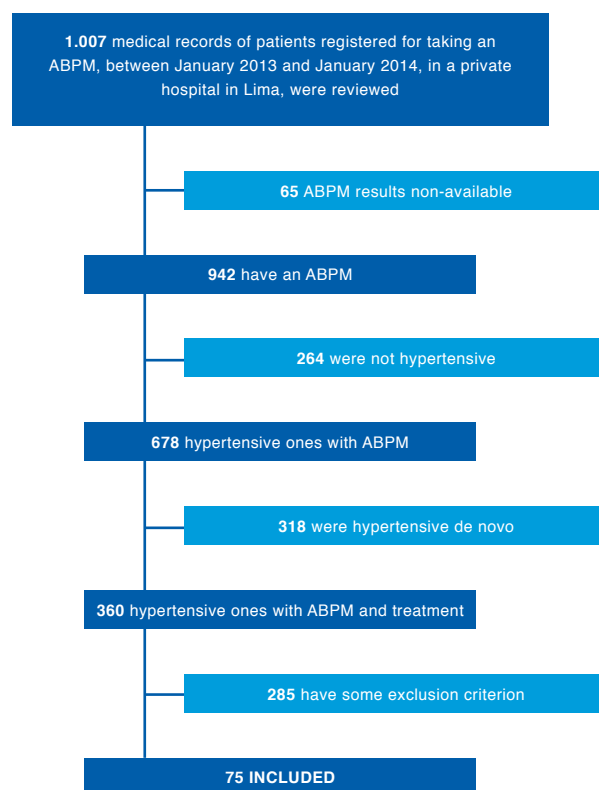


Figure 1. Process for identifying the study population.

As far as demographic features (Table 1), 48 out of 75 patients (64%) were women (the ratio of women to men was 1 to 8) and the average age was 59.5 years (standard deviation [SD] 13.2), women 62.5 (SD: 12) and men 54.2 (SD: 13.7) with $p < 0.05$. As far as clinical features (Table 1), the median diagnosis time of HBP was around of 4 years (49 months $\pm$ 43, information available in 58 cases). The BMI could be established in 44 cases with an average of 28.7 ± 4.2 , and from these ones, 8 presented an ideal BMI, 22 overweight and 14 obesity.

One comorbidity was identified in 53 patients (71%) at least, and 12 out of 53 patients had more than one. The main comorbidities were: dyslipidemia (57%) and obesity (33%).

An average SF -of 2008- of 9.3% (SD: 7.1%) in global was found, which was greater for the group of

men (13%) (SD: 9.9%) than for women (7.3%) (SD: 3.8%). The SF for the 6 men taking acetylsalicylic acid (ASA) was between 1% and 30%, and for the 9 women between 1% and 15.9%.

The ABPM results are detailed in Table 2, the average daytime and night DBP were significantly lower in women ($p < 0.05$). There was no statistical difference for DBP averages. As far as night-time patterns, about a half of the sample had a pattern different to *dipper* (48%), which represented a greater proportion for the group of women (52%) than for men (41%), $p = 0.35$.

The median time between the beginning of the A-HBP treatment and execution of the ABPM was 7.2 months (interquartile range –IQR–): 1.9–19); in the group with combination therapy (median: 11.7 months, IQR: 4.3–23.6) greater than the group with monotherapy (median: 4.7 months, IQR: 1.6–16). Significant differences were observed for the averages of SBP and DBP (daytime and night), which were lower in the group of combination therapy. It was observed that most of the patients with *dipper* night-time pattern received monotherapy (60%), but most of the patients with combination therapy had a night pattern different to *dipper* (57%).

Table 1. Distribution of demographic and clinical characteristics according to gender.

Characteristics Number (%)	Women n=48	Men n=27	Global n = 75	p
Age (years old)	62.5 ± 12	54.2 ± 13.7	59.5 ± 13.2	0.01*
Time of disease (months)	52 ± 46.3	43 ± 37	49 ± 43	0.4**
Weight (kilograms) (n=66)	69.6 ± 12.7	83.4 ± 9	74.3 ± 13.2	<0.001*
BMI (44)	28.8 ± 4.8	28.4 ± 2.8	28.7 ± 4.2	0.7*
Nº patients with BMI	28 (58%)	16 (59%)	44 (59%)	0.46***
Ideal weight	7 (15%)	1 (4%)	8 (11%)	
Overweight	11 (23%)	11 (41%)	22 (29%)	
Obesity ^a	10 (21%)	4 (15%)	14 (19%)	
No data available	20 (42%)	11 (41%)	31 (41%)	
Comorbidities				
Dyslipidemia	25 (52%)	18 (67%)	43 (57%)	0.22***
Obesity ^a	11 (38%) (n = 29)	4 (27%) (n = 16)	15 (33%) (n = 45)	0.44***
Hypothyroidism	5 (10%)	0	5 (7%)	-
Diabetes	3 (6%)	1 (4%)	4 (5%)	NS****
Other	1 (2%)	2 (8%)	3 (4%)	

*T test; **Mann-Whitney test; *** Chi-square test; **** Fisher's exact test. BMI (body mass index). Based on the total number of patients with available BMI. (a) Based on patients with available BMI plus patients diagnosed with obesity without BMI available. Other: peripheral arterial disease, chronic kidney disease.

Combination therapy was prescribed for 35 patients (47%) (Table 2). As for predominance of the type of treatment according to gender, 58% of women received combination therapy whereas 74% of men received monotherapy, $p < 0.01$.

Features according type of therapy are detailed in Table 3. Age and time of disease were greater in the group who received combination therapy, with $p = 0.02$ in both cases. The group of combination therapy showed greater proportion of dyslipidemia (69%) and obesity (23%) in comparison to the group with monotherapy (48% and 18%).

A-HBP families most commonly indicated in the group who received monotherapy were: angiotensin II receptor blocker (ARB-II) (58%). In the group of combination therapy the average of A-HBP was 2.4, predominant schemes were: ARB-II + hydrochlorothiazide (HCT) (51%), ARB-II + HCT + calcium channel blocker (CCB) (17%); additional results are detailed in Tables 4 and 5.

Polypharmacy was observed in 36 patients (48%) considering A-HBP and non- A-HBP drugs. The rate with polypharmacy was higher in the group with comorbidities (58% vs. 17%, $p = 0.01$). The most frequent non-A-HBP drugs were hypolipidemic drugs (27/43 patients with dyslipidemia), among them: atorvastatin, used by 19 patients out of a total of 27 (70%), and ASA in 15 patients out of a total of 75 patients (20%) (Table 7).

Table 2. ABPM Values and distribution of night-time pattern by gender.

ABPM		Women n=48	Men n = 27	Global n = 75	p
Day	Systolic	117 ± 8	120 ± 9	118 ± 9	0.08*
	Diastolic	70 ± 7	74 ± 6	71 ± 6	0.02*
Night	Systolic	104 ± 8	107 ± 6	105 ± 8	0.2*
	Diastolic	60 ± 6	63 ± 4	61 ± 5	0.03*
24h	Systolic	113 ± 7	117 ± 7	115 ± 7	0.05*
	Diastolic	67 ± 6	71 ± 5	69 ± 6	0.01*
Night-time pattern	Dipper	23 (48%)	16 (59%)	39 (52%)	
	Other	25 (52%)	11 (41%)	36 (48%)	0.35*

*T test.

Other: Non-dipper, Extreme Dipper, Riser

Table 3. Type of therapy and number of antihypertensive drugs according to gender.

Therapy		Female n = 48 (%)	Male n = 27 (%)	Global n=75 (%)
Monotherapy		20 (42%)	20 (74%)	40 (53%)
Combination therapy	Total	28 (58%)	7 (26%)	35 (47%)
	2	18 (37%)	4 (15%)	22 (30%)
	3	9 (19%)	3 (11%)	12 (16%)
	4	1 (2%)	-	1 (1%)
Antihypertensive median (average)		2 (1.8)	1 (1.4)	1 (1.7)

Table 4. Distribution of demographic and clinical characteristics according to type of therapy.

Characteristics Number (%)		Monotherapy n = 40	Combination therapy n = 35	Global n = 75	p
Gender					
Female		20 (50%)	28 (80%)	48	
Male		20 (50%)	7 (20%)	27	0.007***
Age (years old)		56.2 ± 12.9	63.2 ± 12.6	59.5 ± 13.2	0.02**
Time of disease (months)		39 ± 37	61.5 ± 47.4	49 ± 43	0.02**
Time of treatment (months)		4.7 [RIC: 1.6-16]	11.7 [RIC: 4.3-23.6]	7.2 [RIC: 1.9-19]	
Weight (kilogrammes)		76.1 ± 12.7	72.6 ± 13.7	74.3 ± 13.2	
Overweight		13 (33%)	10 (29%)	23 (32%)	0.3**
Comorbidities					0.29***
Dyslipidemia		19 (48%)	24 (69%)	43 (57%)	
Obesity		7 (32%) (n = 22)	8 (35%) (n = 23)	15 (33%) (n = 45)	0.03***
Hypothyroidism		2 (5%)	3 (9%)	5 (7%)	0.6***
Diabetes		2 (5%)	2 (6%)	4 (5%)	-
Other		1 (3%)	2 (6%)	3 (4%)	NS****
ABPM					
Day	Systolic	120 ± 9	116 ± 8	118 ± 9	
	Diastolic	73 ± 6	70 ± 7	71 ± 6	0.04*
Night	Systolic	107 ± 6	103 ± 7	105 ± 8	0.02*
	Diastolic	63 ± 4	60 ± 6	61 ± 5	0.02*
24h	Systolic	116 ± 7	113 ± 7	115 ± 7	0.02*
	Diastolic	70 ± 5	67 ± 7	69 ± 6	0.05*
Night-time Pattern	Dipper	24 (60%)	15 (43%)	39 (52%)	0.03*
	Other	16 (40%)	20 (57%)	36 (48%)	0.14***

*T test, ** Mann-Whitney test, *** Chi-square test, **** Fisher's exact test. Othes: Non-dipper, Extreme Dipper, Riser.

Table 5. Frequency of combinations of antihypertensive families prescribed matching the ABPM.

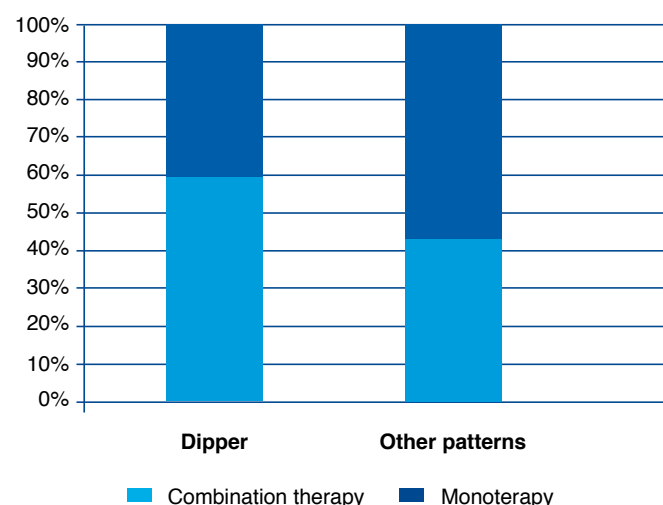
Combinations of antihypertensive families	Female (%)	Male (%)	n (%)
ARB-II + HCT	14 (50%)	4 (57%)	18 (51%)
ARB-II + HCT + CCB	5 (18%)	1 (14%)	6 (17%)
ARB-II + HCT + BB	2 (7%)	1 (14%)	3 (9%)
ARB-II + CCB	2 (7%)	-	2 (6%)
ARB-II + BB	1 (4%)	-	1 (3%)
ARB-II + BB + ACEI	1 (4%)	1 (14%)	2 (6%)
ACEI + BB	1 (4%)	-	1 (3%)
ACEI + HCT + BB	1 (4%)	-	1 (3%)
ARB-II + CCB + BB + S	1 (4%)	-	1 (3%)

Angiotensin II receptor blocker (ARB), hydrochlorothiazide (HCT), calcium channel blocker (CCB), beta-blocker (BB), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, Spironolactone (S).

Table 6. Frequency of use of antihypertensive drugs by families in patients receiving monotherapy when applying the ABPM.

Families of Antihypertensive drugs	Female (%)	Male (%)	n (%)
ARB-II	10 (50%)	13 (65%)	23 (58%)
ACEI	3 (15%)	4 (20%)	7 (18%)
BB	3 (15%)	3 (15%)	6 (15%)
CCB	3 (15%)	-	3 (8%)
AA	1 (5%)	-	1 (1%)

Angiotensin II receptor blocker (ARB), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, calcium channel blocker (CCB), beta-blocker (BB), alpha-agonist (AA).

**Figure 2.** Frequency of night-time pattern by type of therapy. Other patterns: Non-dipper, extreme dipper, Riser**Table 7.** Frequency of non-antihypertensive treatment according to type of antihypertensive therapy.

Non-antihypertensive drugs	Monotherapy n = 40	Combination therapy n = 35	Global n = 75
Lipid lowering drugs			
Global	13 (33%)	14 (40%)	27 (36%)
Atorvastatin	7 (18%)	12 (34%)	19 (25%)
Simvastatin	3 (7%)	1 (3%)	4 (5%)
Ciprofibrate	1 (3%)	1 (3%)	2 (3%)
Gemfibrozil	2 (5%)	-	2 (3%)
Ezetimibe	3 (7%)	-	3 (4%)
Antiplatelet drugs			
AAS	5 (13%)	10 (29%)	15 (20%)
Clopidogrel	-	1 (3%)	1 (1%)
Antidiabetic drugs			
Metformina	4 (10%)	1 (3%)	5 (7%)
Thyroid hormones			
Levothyroxine	2 (5%)	3 (9%)	5 (7%)

DISCUSSION

Hypertension is a serious condition that carries a high CVR, globally associated to a high rate of morbidity and mortality. Success of hypertension treatment is limited despite the different approaches to diagnosis and treatment¹, since at population level, less than a half of hypertensive patients are controlled⁴.

This study presents clinical characteristics, with emphasis on the therapy received by a sample of controlled hypertensive patients, confirmed by ABPM.

In this sample there were more women with an average age significantly higher than men. Although in our country there is higher prevalence of hypertensive male patients²², this finding is expected since it is recognized that women go more frequently to the doctor and the number of consultations in hypertensive women is three times the number for men¹. In addition, the average age for women was higher probably due to the increased incidence of HBP in postmenopausal women²².

A proportion of the chosen population can be considered from moderate to high CVR according to the following factors: average age (nearly 60 years old), overweight or obesity, dyslipidemia and SF. Furthermore, a pathological night-time pattern in about half of the

sample is a predictive factor of CV and DOB events²³. Then it is outstanding to find an average short time of disease, being it underestimated probably because it is a largely asymptomatic disease with delayed diagnosis.

Obesity has been considered an epidemic²⁴, and its relation with hypertension is recognized. In the Framingham study it was observed that SBP and DBP increased directly with the BMI²⁵, and in PRESCAP studies it was observed that excessive weight is one of the variables associated with poor control of BP²⁶, explained by the increase of insulin resistance in these patients, also increasing CVR²⁵. In this sample, despite reporting a bias, it is estimated 32% of obese people, similar to hypertensive population reported by a study conducted in Spain where 36% is reported²⁷.

Dyslipidemia is considered a CVR factor, since it causes endothelial damage²⁸, classically it is recognized that increased LDL, decreased HDL and increased triglycerides are independent risk factors²⁹. In this study, various combinations of dyslipidemias for most of the patients in the sample were recorded.

It was observed that the sample profile consisted of patients with significant percentages of obesity and dyslipidemia. For this reason, the SF was calculated, finding an average value of 9.3%. It is important to notice that there were biases in calculation, such as the BP value used (daytime SBP according to the ABPM in place of clinical BP), the observation that patients were non-smokers and that some of them were receiving lipid-lowering therapy, which altered lipid profile underestimating the average SF.

Hypertension is related to the use of various pharmacological groups -in addition to the antihypertensive ones- such as lipid-lowering drugs and ASA, which was reflected in the higher proportion of polypharmacy in patients with comorbidities.

The use of ASA for primary prevention in patients with SF $\geq 10\%$ (men) and $\geq 20\%$ (women) is recommended^{15,30}; however, more recent studies suggest that more researches are required in this regard, since the risk and benefit of its use is not determined². In most of male patients receiving ASA, it was properly indicated, unlike prescription for women, who did not reach the minimum SF. For

these cases actual SF calculation is required in order to establish an appropriate indication.

In the group of patients with dyslipidemia, atorvastatin was the most commonly prescribed lipid-lowering drug. This was an expected finding since efficacy and safety of statin are known and it has been validated by the ASCOT-LLA study. The same study showed that high-risk patients are benefited of statins as primary prevention³¹.

Combination therapy, according to guidelines for hypertension is recommended in patients with high CVR and/or basal BP $\geq 160/100$ mmHg, being the latter the best indicator for prescription¹⁰. This is because patients with such characteristics tend to have a difficult BP control and often require the association of antihypertensive drugs. As previously mentioned, combination therapy has the advantage of being more likely to achieve BP goals and of doing it in less time¹⁹.

The use of combination therapy in hypertensive population occurs in about 14% according to the PURE study³². In this study sample, most of the women received combination therapy, unlike men who mostly received monotherapy. In general, it was found that about a half of them used combination therapy. The most frequently used scheme was formed by two drugs, followed by one of three drugs. Furthermore, the time of disease was significantly higher and a higher percentage of dyslipidemia was found in patients with combination therapy. These features are expected because the longer the disease, older age and more comorbidities, the greater difficulty in control with monotherapy⁸, making convenient the use of a combined scheme. Despite this, a half of the sample was controlled with monotherapy, who were younger, shorter time of disease and lower percentage of dyslipidemia, being all these differences statistically significant between both therapy groups.

The family of drugs most frequently used in this sample, both for monotherapy and combination therapy, were ARBs-II. HBP physiopathology reinforces that this disease requires the use of a blocker of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)⁵, and this finding may be because there is no inferiority shown

for preventing CV events or mortality between these two groups³³. However, benefits of ARBs-II are having less side effects, high tolerability and greater stability at pharmacodynamics, so that they are prescribed for once a day; features that enhance adherence^{11,21}. In *TORNASOL II* study, it was found that ACE Inhibitors were predominantly used⁴. The difference of choice between these families may be due to different acquisitive levels of the samples studied since ACE Inhibitors have lower cost.

The most commonly used schemes of combination therapy were: ARB-II + HCT followed by ARB-II + HCT + CCB. This is consistent with international recommendations on choosing ARBs-II together with HCT as first line for patients with high CVR⁵. As for HCT, its impact on morbidity and mortality was shown several decades ago³⁴. Regarding the combination of ARB-II with CCB, it has been more recently released showing advantages on which the ACCOMPLISH study demonstrated superiority for the combination of ARB-II + HCT in reducing CV events in patients with high CVR³⁵. Despite this, possible explanations for the prevalence of HCT prescription are the impact of pharmaceutical industry on its availability in healthcare centers and the greater accessibility in comparison to CCB.

As for the triple combination, it is recognized that this is reserved for patients who do not reach an adequate BP reduction. This is consistent with the use of that scheme in this study. The TRINITY study demonstrated the greater effectiveness of these triple schemes for difficult BP control³⁶.

SBP and DBP (daytime and night) averages were lower in patients with combination therapy; although this result was expected because by using two drugs their actions are potentiated producing greater BP lowering, it is not determined the lowest BP goal, since in patients with high RCV increases the frequency of ACV and IMA with an office DBP <70 mmHg³⁷.

Among limitations it should be emphasized that this study is based on a non-significantly representative sample of general population, since it is comprised of patients attended in a private healthcare center, with better access to specialized

cardiology services. It is also recognized that in these centers pharmaceutical industry has greater impact on prescription of certain drugs, which could also influence the results. Being a retrospective study, various types of biases were presented, particularly information and registration. However, it is the first local study about it opening a number of questions that need to be verified with further studies.

Finally, despite of being a sample of patients with controlled hypertension, there are several important points to discuss on the indicated therapy, since in a significant proportion of patients with high CVR, a combination therapy had to be applied. Furthermore, the use of ASA as primary prevention is only indicated in patients with high CVR, so it should be evaluated the benefit-risk of its prescription. Similarly, it is important that physicians emphasize the need to change lifestyles for a better control of hypertension and reduction of CVR. Finally, an ABPM control is recommended in elderly patients with high CVR to discard hypotensive episodes, which would increase the risk of CV events.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

- Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Análisis de Situación de Salud del Perú. Lima: MINSA; 2012.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
- Graettinger WF. Systemic hypertension. In: Crawford MH, editor. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Cardiology*. New York: McGraw-Hill; 2009.
- Segura L, Agustí CR, Ruiz E. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. *Revista Peruana de Cardiología*. 2011;37(1):19-27.
- Kotchen TA. Hypertensive Vascular Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:485-95.
- Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50:272-98.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de hipertensión arterial. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez" *Revista Argentina de Cardiología*. 2013;81(suplemento 2):1-80.
- Márquez E, Martell N, Gil V; Grupo de trabajo sobre cumplimiento de la asociación de la Sociedad Española de Hipertensión y Liga Española para la lucha contra la HTA. Informe sobre el uso de fármacos en combinación a dosis fijas en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. España: SHE-LELHA. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/cumplimien/usofarmacos.pdf>
- Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J. (Clin Res Ed)*. 1985;291(6488):97-104.
- Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157–72.
- Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1500–8.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755–62.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317:703–13.
- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a metaanalysis of 7,030 individuals. *J Hypertens*. 2007;25:1554-64.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
- O'Brien E, Asmar R. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23:697–701.
- O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of Spacelabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. *J Hypertens*. 1991;9:573-4.
- World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: evidence for action. Geneva: OMS; 2003.
- Quispe R, Sánchez A, Ramírez R, Reyes J. Prevalencia de la hipertensión arterial en personas de 50 y más años de edad. Informe técnico número 1: Salud familiar. ENDES. Perú: INEI; 2010.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.
- Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):93-9.
- Higgins M, Kamel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J. Hazards of obesity the Framingham experience. *Acta Med Scand*. 1998;723:23-6.
- Listerri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Banegas JR, Gonzalez-Segura D, Lou S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:681-7.
- División J, Alonso F, Prieto M, Rama T, Durá R, Beato P, et al. Prevalencia de obesidad en hipertensos y su influencia en el grado de control de la presión arterial. *Hipertensión*. 2011;28:91-8.
- Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, Patil S, Vasawala H, Gulati. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240-5.
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):18B-25B.
- Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S; American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF 2009 Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Circulation*. 2009;120:1296-336.
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin

- in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
33. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S I Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) *Am Heart J*. 2009;158(1):1-7.
 34. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
 35. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD001841.
 36. Bakris GL, Serrafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173-81.
 37. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther*. 2010;32(7):1252-69.
 38. Messerli FH, Panjath GS. The J-Curve Between Blood Pressure and Coronary Artery Disease or Essential Hypertension: Exactly How Essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(Suplemento 20):1827-34.

Correspondence:

Silvia Jimena Alegría
 Facultad de Medicina Alberto Hurtado
 Universidad Peruana Cayetano Heredia
 Avenida Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería,
 Lima 31, Lima, Perú.
 Phone: (511) 3190000
 E-mail: silvia.alegria@upch.pe

Cumplimiento de buenas prácticas de prescripción en pacientes hospitalizados

Yolly Pinedo Pinedo¹, Jackeline Vanessa Romero Díaz¹, Flor Nancy Merino Medina¹

RESUMEN

Objetivo: El presente trabajo se realizó con el fin de determinar e identificar las deficiencias en el cumplimiento de las buenas prácticas de prescripción, en las recetas de los pacientes hospitalizados en la Clínica Internacional-sede Lima. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo de las recetas médicas de los pacientes hospitalizados, medido según la Ley General de Salud N° 26842, artículo 26, y con el manual de las buenas prácticas de prescripción del Ministerio de Salud del Perú. **Resultados:** Se analizó el 100 % de recetas (4 644) de los meses de abril y junio de 2013, encontrándose que el 1,14 % de estas (53) cumplió con todas las características analizadas, y el resto no cumplió con una o más características analizadas. **Conclusiones:** Incumplimiento de las normas de buena prescripción en un porcentaje elevado de recetas. Esto evidencia la existencia de un problema que debe ser corregido desde el inicio del acto de la prescripción, para evitar futuros errores que podrían llegar a poner en riesgo la salud de los pacientes.

Palabras clave: Concentración. Denominación común internacional. Dosis. Forma farmacéutica. Posología. Receta médica.

1. Servicio de Farmacia. Clínica Internacional. Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

Realizar una buena prescripción requiere el seguimiento de una serie de normas para regular la selección y el uso adecuado de los medicamentos. A su vez, el empleo indebido de estas, podría tener serias repercusiones en la persona y la sociedad, con consecuencias en su salud y economía. La prescripción de un fármaco no es un hecho aislado, forma parte del acto médico y relaciona al médico prescriptor con otros profesionales de la salud. Por ello, para evitar los errores cometidos durante la prescripción de medicamentos, es fundamental conocer por qué se producen¹⁻⁵.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la prescripción es la instrucción dada por un prescriptor que va dirigida a un dispensador. Esta, a su vez, debe ser legible y debe indicar con precisión lo que se desea suministrar. El médico está legalmente obligado a escribir de manera legible y cumplir con cada una de las pautas que se menciona en la norma, ya que un error en el flujo que sigue después de una prescripción, podría conllevar a situaciones graves, o incluso la muerte del paciente. Como ejemplo podemos citar un caso ocurrido en el Reino Unido, en el que un médico prescribió comprimidos de Amoxil® (amoxicilina), el farmacéutico entendió mal lo que estaba escrito y dispensó Daonil® (glibenclamida), al no ser diabético, el paciente sufrió daño cerebral permanente como consecuencia de la toma del fármaco². Otro ejemplo resaltante es el ocurrido en un Hospital de Denver (EE. UU.) en 1996, en el que se causó la muerte de un recién nacido debido a la administración intravenosa de una dosis diez veces superior a la prescrita de penicilina benzatínica⁶. En el análisis para descubrir la causa del error, se encontraron 12 errores de sistema, entre ellos: medicamento innecesario, orden médica ilegible, entre otros^{2,6}.

Existen organizaciones que utilizan estos errores como indicadores de calidad, así podemos mencionar a la *Health Care Financing Administration* (HCFA) que estableció que el límite del índice de error de medicación no debería sobrepasar del 5 %, si sobrepasara este valor, la institución no

estaría calificada para su inclusión en el programa de financiación *Medicare*. La *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), establece que los errores de medicación deben notificarse inmediatamente mediante procedimientos escritos. En los hospitales y clínicas se deberían establecer políticas y procedimientos de notificación de incidencias, así como implantarse un plan de educación y programas de intervención, a fin de evitar posibles errores futuros en todo el sistema de prescripción y medicación.

El motivo de este estudio es evidenciar el cumplimiento del manual de buenas prácticas de prescripción¹. El cual hace referencia a que este acto debe ser realizado propiamente por el médico, cirujano dentista u obstetras. También cabe mencionar la forma correcta de la prescripción en una receta, que consiste en colocar el nombre, dirección, teléfono y número de colegiatura del profesional que la extiende, además de registrar la fecha de expedición y expiración de la receta; esto con el fin de maximizar la efectividad de los medicamentos, minimizar los riesgos a los que se somete el paciente al usar un fármaco, y minimizar los costos en la atención de la salud^{1,2}.

El objetivo de esta investigación es evidenciar el cumplimiento del Manual de buenas prácticas de prescripción, en cada una de las recetas analizadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de las recetas de pacientes hospitalizados de la Clínica Internacional-sede Lima entre los meses de abril y junio de 2013. Se excluyeron todas las prescripciones dadas en las hojas de evolución farmacológica a pacientes que acudieron a sala de operaciones y no contaban con hoja de prescripción. Se incluyeron todas las recetas de los pacientes hospitalizados, los que constituyeron la población en estudio.

Se extrajeron los seis puntos establecidos en el Manual de buenas prácticas de prescripción, específicamente en los artículos 26 y 35¹, los cuales

hacen referencia a la consignación del sello, firma, denominación común internacional (DCI), dosis, frecuencia, forma farmacéutica, concentración, letra legible y fecha de expedición. Se contrastaron con los indicadores utilizados en el área de dosis unitaria y se determinó añadir dos indicadores más, que serían: marcado correcto de las indicaciones impresas en la receta y la denominación igual receta prescrita del día anterior. Al final se obtuvo un total de 11 indicadores, los cuales fueron transcritos en tablas en el programa Excel XP, que se utilizaron para la obtención de los resultados.

La recolección de los datos fue manual, mediante la revisión individualizada de cada receta, luego se procedió al llenado de los indicadores y a medir los plasmados en el programa Excel XP mediante una tabla, lo que nos permitió obtener los resultados.

RESULTADOS

Del total de 4 644 recetas archivadas en farmacia hospitalaria, se excluyeron 137 por encontrarse en blanco (pacientes de Sala de Operaciones) y no contaban con ninguna prescripción. Solo se analizaron 4 507 recetas, las cuales constituyeron la muestra.

Tabla 1. Cumplimiento de las buenas prácticas de prescripción.

	n	%
Sello	3 919	86,95
Firma	4 418	98,03
Forma farmacéutica	3 854	85,51
Concentración	3 013	66,85
Dosis	3 548	78,72
Frecuencia	4 203	93,25
DCI*	2 821	62,59
Letra legible	1 503	33,35
Marcado correcto	3 497	77,59
Fecha de expedición	3 497	77,59
Igual prescripción	4 378	97,14

total = 4 507

*DCI: Denominación común internacional.

DISCUSIÓN

Se observó en los resultados que se cometen muchos errores durante la prescripción de las recetas, tales como: omisión de la DCI, de la concentración del medicamento, de la dosis del medicamento y el más importante, letra del prescriptor ilegible. Estos errores generan problemas al paciente (directamente en el tratamiento), y al servicio de farmacia hospitalaria, generándole retrasos en la dispensación de productos farmacéuticos.

En el indicador de omisión de firma del prescriptor, Tornero y Valdez, reportan en su estudio un 6,9 %⁵ de no cumplimiento; el porcentaje obtenido por nuestro estudio fue menor (2%) debido, probablemente, a que las recetas analizadas están sujetas a evaluación diaria por el área de Dosis Unitaria, y mensual en el Comité farmacológico, con el nombre de los prescriptores responsables de dicha falta para una futura mejora.

En otro estudio similar encontramos resultados de tipos de errores de medicación registrados en el MedMARX® durante el año 1999, en donde se detectó el 1,8 % de forma farmacéutica errónea, y 1,3 % de vía de administración errónea⁷. Estos estudios se alejan un poco de nuestros resultados, ya que el porcentaje de no cumplimiento obtenido por nuestro estudio fue mayor. Esto último puede deberse a que al consignar, las recetas analizadas, la vía de administración, el prescriptor considera que esta información es suficiente. En farmacoterapia existe una amplia gama de formas farmacéuticas, y la omisión de su registro podría generar una serie de errores de prescripción⁸.

Tornero y Valdez encuentran en su estudio, que en el 28,6 % de casos se ha omitido la concentración del medicamento⁵; este resultado tiene similitud con el obtenido en nuestro estudio. Los prescriptores solo anotan la dosis en la receta, mas no la concentración del fármaco.

Tornero y Valdez también reportaron que en 8,3% de casos, la dosis del principio activo había sido omitida⁵. En nuestro estudio se concluyó que en un 79% de recetas no se contaba con esta información; esta gran brecha entre los resultados de ambos estudios

podría deberse a la percepción del prescriptor, quien consideraría suficiente registrar la concentración del medicamento cuando esta es igual a la dosis que se ha de administrar, ejemplo: «ceftriaxona 1 g cada 12 horas», información que omite la dosis. En pacientes pediátricos, que requieren dosis menores debido a su peso y edad, un error de este tipo generaría graves errores de sobredosificación, como podemos observar en un estudio registrado en el MedMARX® durante el año 1999, donde se detectó una frecuencia de 21 % de casos con dosis incorrecta⁶; otro estudio es el de tipos de errores de medicación registrados por el grupo de trabajo Ruiz y Jarabo 2000⁹ en donde se reportó un 28 % de errores al registrar dosis incorrecta. Asimismo, reportó una frecuencia de administración errónea de 7 %, originada ya sea por falta de información, frecuencia de administración del fármaco, no correcta de acuerdo al principio activo, y otros factores. Estas dos últimas investigaciones tienen resultados similares a los de nuestro estudio.

Tornero y Valdez concluyeron en su investigación, que la omisión de la DCI⁵ se dio en el 7,1 % de casos, alejándose un poco de nuestro resultado ya que obtuvimos un porcentaje mayor.

El indicador de letra legible muestra un mayor porcentaje en el no cumplimiento, es importante indicar puede ocasionar errores graves que incluso podrían ocasionar la muerte del paciente¹⁰, tal como ocurrió en nuestra institución, en donde se registró el caso de una receta recibida por el área de Dosis unitaria, en la que no se podía diferenciar si la prescripción era cefalotina o cefazolina. En varios estudios realizados para identificar los principales errores en la medicación, se encontró que la poca legibilidad en las prescripciones, ocasiona fallos en el sistema que pueden conllevar a la muerte^{6,8,10}. Otro estudio que hace referencia a este indicador, es el estudio realizado en el área de Farmacia de Consulta externa en un hospital de alta complejidad, en el cual el resultado obtenido es que del 100 % de recetas analizadas, el 10,9 % presentaban letra ilegible⁵.

El indicador de marcado correcto de las indicaciones impresas en la receta se obtuvo un porcentaje mayor de cumplimiento, pero el de

incumplimiento se obtuvo un 22 %, que aún puede conllevar al aumento en las confusiones al momento de realizar la transcripción de la prescripción, así como validación y administración del medicamento.

En conclusión, no se registra el cumplimiento de las normas de buena prescripción en un porcentaje elevado de las recetas. Esto evidencia que existe un problema que ha de ser corregido desde el inicio del acto de la prescripción, para evitar futuros errores que puedan alcanzar al paciente, llegando incluso a poner en riesgo su salud. Además genera un problema al área de Farmacia Hospitalaria, retrasando la dispensación de productos farmacéuticos.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento va dedicado a la Clínica Internacional en especial al área de Dosis Unitaria por brindarnos todas las herramientas para poder desarrollar a plenitud nuestro proyecto de investigación y permitirnos continuar con el avance de la ciencia.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Manual de buenas prácticas de prescripción. Ministerio de Salud. Lima: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas MINSA; 2005.
2. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción. Programa de acción sobre medicamentos esenciales. Ginebra: OMS; 1994.
3. Organización Panamericana de Salud. Manual de Selección de Medicamentos Esenciales. Lima: Editorial SINCO; 2010.
4. Martínez J. Errores en la prescripción. En: Lacasa C, Humet C, Cot R, editores. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: EASO-242 SL; 2011. p. 197-204.
5. Tornero E, Valdez F. Evaluación del Cumplimiento de Buenas Prácticas de Prescripción en Recetas Atendidas en Farmacia de Consulta Externa del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de los meses de noviembre del 2010 a abril 2011. Tesis para obtener el título de Químico farmacéutico. 2012. Universidad Norbert Wiener. Lima. Perú.
6. Otero MJ, Martín R, Robles D, Codina C. Errores de medicación. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil H, Gamundi Planas MC, editores. Farmacia Hospitalaria. Madrid: SCM SL (Doyma); 2002. p. 713-47.
7. United States Pharmacopeia. Summary of the 1999 information submitted to MedMARxSM, a national databa-se for hospital medication error reporting.
8. Bates K, Beddy D, Whirisky C, Murphy M, O'Mahony JB, Mealy K. Determining the frequency of prescription errors in an Irish hospital. Ir J Med Sci. 2010;179:29-34.
9. Otero MJ, Castaño B, Pérez M, Codina C, Tamés MJ, Sánchez J. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruíz-Jarabo 2000. Farm Hosp. 2008;32:38-52.
10. Velo G, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. Br J Clin Pharmacol. 2009;67:624-8.

Correspondencia:

Flor Nancy Merino Medina

Servicio de Farmacia

Clínica Internacional

Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.

Tel: (511) 6196161

E-mail: DosisUnitariaSLI@cinternacional.com.pe

Compliance with good prescribing practices in hospitalized patients

Yolly Pinedo¹, Jackeline Vanessa Romero¹, Flor Nancy Merino¹

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to determine and identify deficiencies in the compliance with good prescribing practices, in prescriptions for patients hospitalized in the *Clinica Internacional*, based in Lima. **Materials and Methods:** Retrospective and descriptive study of prescriptions for hospitalized patients, measured according to the General Health Law No. 26842, Article 26, and the guide of good practices in prescribing of the Ministry of Health of Peru. **Results:** 100% of prescriptions (4,644) from April and June 2013 were analyzed, finding that 1% of these ones (53) met all the characteristics analyzed, and 99% of them (4,591) did not meet one or more analyzed characteristics. **Conclusions:** Failure to comply with standards of good prescribing in a high percentage of prescriptions. This demonstrates there is a problem that must be corrected since the beginning of the act of prescribing, to avoid future errors that could potentially endanger the health of patients.

Key words: Concentration. International Non-proprietary Name (INN). Dose. Pharmaceutical form. Dosage. Prescription.

1. Servicio de Farmacia. Clínica Internacional. Lima, Perú.

INTRODUCTION

Making a good prescription requires the observance of a series of standards regulating selection and proper use of medicines. In turn, the misuse of these ones could have serious impact on the individual and society, with consequences on health and economy. Prescribing a drug is not an isolated event; it is a part of the medical act and relates the prescribing doctor with other health professionals. Therefore, to avoid errors when prescribing medicine, it is essential to know why it is produced¹⁻⁵.

According to the World Health Organization (WHO), a prescription is the instruction given by a prescribing doctor that is addressed to a dispenser. This one, in turn, must be legible and must indicate precisely what to deliver. Doctors are legally obliged to write legibly and to meet each of the standards mentioned in the rule, since an error in the sequence following a prescription could lead to serious situations, or even the death of patient. As an example we can mention a case in the UK, when a doctor prescribed Amoxil® (amoxicillin) tablets and the pharmacist misread the prescription and dispensed Daonil® (Glibenclamide). Not being diabetic, the patient suffered permanent brain damage as a consequence of the drug². Another outstanding example occurred in a hospital based in Denver (USA) in 1996, when a newborn died due to the intravenously administration of a dose of benzathine penicillin⁶ ten times higher than that one prescribed. When analyzing to discover the cause of the error, 12 system errors were found, including: unnecessary medication, illegible medical order, among others^{2,6}.

Some organizations use these errors as quality indicators, such as the Health Care Financing Administration (HCFA), which established that the limit of medication error rate should not exceed 5%. If case, the institution would not be qualified to be included in the Medicare financing program. *The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) states that medication errors should be notified immediately by written procedures. Policies and procedures for reporting incidents should be established in hospitals and clinics, as well as it

should be implemented a plan for education and intervention programs in order to avoid possible future mistakes throughout prescription and medication system.

The purpose of this study is to demonstrate the compliance with the Guide of good prescribing practice¹. It indicates this act must be properly done by the physician, surgeon dentist or obstetrician. It also includes the correct way of prescribing, which involves placing doctor's name, address, phone number and membership number, as well as the date of issue and expiry of the prescription. This, in order to maximize the effectiveness of medicines, minimizing risks for the patient who uses a drug, and to minimize costs in health care^{1,2}.

The objective of this research is to demonstrate the compliance with the Guide of good prescribing practice in each of the studied prescriptions.

MATERIALS AND METHODS

Descriptive, retrospective, observational study of prescriptions for patients hospitalized in the Clinica Internacional, based in Lima, between April and June 2013. All prescriptions given on sheets of pharmacological evolution for patients in operating room were excluded. All prescriptions of hospitalized patients, who were the study population, were included.

The six items set out in the Guide of good prescribing practices, specifically in Articles 26 and 35¹, which refer to the appropriate use of seal, signature, international nonproprietary name (INN), dose, frequency, dosage form, concentration, legible writing and date of issue, were extracted. They were compared to the indicators used in the area of unit dose and it was determined to add two indicators more, which would be: correct marking of directions printed on the prescription and the denomination of prescription of the previous day. At the end, there were a total of 11 indicators that were copied in tables from Excel XP program, used to obtain the results.

Data collection was done manually reviewing each prescription individually, then the indicators were filled and the ones already copied in Excel XP program were measured using a table, which allowed us to obtain the results.

RESULTS

From a total of 4,644 prescriptions filed in hospital pharmacy, 137 were excluded because they were in blank (patients who were delivered to Operating Room) and did not have any prescription. Only 4,507 prescriptions were analyzed, which were sampled.

Table 1. Compliance with good prescribing practices.

	n	%
Seal	3,919	86.95
Signature	4,418	98.03
Pharmaceutical Form	3,854	85.51
Concentration	3,013	66.85
Dose	3,548	78.72
Frequency	4,203	93.25
INN*	2,821	62.59
Legible writing	1,503	33.35
Correct marking	3,497	77.59
Date of issue	3,497	77.59
Same prescription	4,378	97.14

total = 4,507

*INN: International non-proprietary name.

DISCUSSION

The results showed that many errors are made when prescribing, such as: omission of the INN, of drug concentration and dosage; and, the most important, prescribing doctor writes illegibly. These errors cause problems to the patient (directly in treatment), and the hospital pharmacy service, delaying the dispensation of pharmaceutical products.

About the indicator of omission of prescribing doctor's signature, Tornero and Valdez, reported in their study 6.9%⁵ of noncompliance; the percentage obtained in our study was lower (2%), probably because the prescriptions analyzed are subjected to a daily assessment by the area of unit dose, and a

monthly one in the Pharmacological Committee, with the name of the prescribing doctor responsible for such failure in order to correct this in the future.

In another similar study we found results of types of medication errors recorded in the MedMARX® in 1999, where 1.8% was detected for wrong dosage form, and 1.3% for wrong route of administration⁷. These studies are a bit distant from our results, since the percentage of noncompliance obtained in our study was higher. This may be possible because when writing the prescription, the prescribing doctor considers the information of route of administration is enough. In pharmacotherapy there is a wide range of pharmacy forms, and the omission of their registration could generate a number of prescription errors⁸.

Tornero and Valdez found in their study, that in 28.6% of cases medicine concentration⁵; was omitted; this result is similar to that one obtained in our study. Prescribing doctors only put the dose in the prescription, but not drug concentration.

Tornero and Valdez also reported that in 8.3% of cases the dose of the active substance was omitted⁵. Our study concluded that 79% of prescriptions did not have such information; this large difference between the results of both studies could be due to the perception of the prescribing doctor, who would consider enough to put drug concentration when this is the same as the dose to be administered, e. g. < ceftriaxone 1g every 12 hours>, information which omits the dose. In pediatric patients who require lower doses due to their weight and age, an error like this one would generate serious problems of overdose, as seen in a study registered in MedMARX® in 1999, where a frequency of 21% of cases with incorrect dose⁶; was detected; another study is the types of medication errors reported by the working group Ruiz y Jarabo 2000⁹ where 28% of errors were reported when registering incorrect dose. It also reported a frequency of wrong administration of 7%, caused either by the lack of information or incorrect frequency of drug administration, according to the active substance, and other factors. The last two studies have similar results to our study.

Tornero and Valdez concluded in their research, that the omission of the INN⁵ occurred in 7.1% of cases, a bit distant from our results as we got a higher percentage.

The indicator of legible writing shows a higher percentage in non-compliance. It is important to note that it may cause serious errors, that could even result in the death of patient¹⁰, as occurred in our institution, where there was a prescription received by the area of unit dose, in which it could not be differentiated whether the prescription was cephalothin or cefazolin. In several studies done to identify major medication errors, it was found that low readability in prescriptions causes system failures that can lead to death^{6,8,10}. Another study referring to this indicator is that one done in the Pharmacy area of External Consultation in a high-complexity hospital, where the result is that 10.9% out of 100% of prescriptions analyzed had illegible writing⁵.

The indicator of correct marking of the directions printed on the prescription obtained a higher percentage of compliance, but the noncompliance had 22%, which can still lead to increased confusion at the time of copying the prescription, as well as validating it and administering the drug.

In conclusion, it is not observed the compliance with the standards of good prescribing in a high percentage of prescriptions. This shows that there is a problem that must be corrected since the beginning of the act of prescribing in order to prevent future errors affecting the patient, even endangering his/her health. It also generates a problem to the area of Hospital Pharmacy, delaying the dispensation of pharmaceutical products.

ACKNOWLEDGEMENT

Our gratitude to the Clinica Internacional, in particular to the Area of Unit Dose, for providing us all the tools to fully develop our research project and allow us to continue the progress of science.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

1. Ministerio de Salud. Manual de buenas prácticas de prescripción. Ministerio de Salud. Lima: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas MINSA; 2005.
2. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción. Programa de acción sobre medicamentos esenciales. Ginebra: OMS; 1994.
3. Organización Panamericana de Salud. Manual de Selección de Medicamentos Esenciales. Lima: Editorial SINCO; 2010.
4. Martínez J. Errores en la prescripción. En: Lacasa C, Humet C, Cot R, editores. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: EASO-242 SL; 2011. p. 197-204.
5. Tornero E, Valdez F. Evaluación del Cumplimiento de Buenas Prácticas de Prescripción en Recetas Atendidas en Farmacia de Consulta Externa del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de los meses de noviembre del 2010 a abril 2011. Tesis para obtener el título de Químico farmacéutico. 2012. Universidad Norbert Wiener. Lima. Perú.
6. Otero MJ, Martín R, Robles D, Codina C. Errores de medicación. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil H, Gamundi Planas MC, editores. Farmacia Hospitalaria. Madrid: SCM SL (Doyma); 2002. p. 713-47.
7. United States Pharmacopeia. Summary of the 1999 information submitted to MedMARxSM, a national database for hospital medication error reporting.
8. Bates K, Beddy D, Whirisky C, Murphy M, O'Mahony JB, Mealy K. Determining the frequency of prescription errors in an Irish hospital. Ir J Med Sci. 2010;179:29-34.
9. Otero MJ, Castaño B, Pérez M, Codina C, Tamés MJ, Sánchez J. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruíz-Jarabo 2000. Farm Hosp. 2008;32:38-52.
10. Velo G, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. Br J Clin Pharmacol. 2009;67:624-8.

Correspondence:

Flor Nancy Merino
Servicio de Farmacia
Clínica Internacional
Avenida Garcilaso de la Vega 1420.
Lima, Perú.
Phone: (511) 6196161
E-mail: DosisUnitariaSLI@cinternacional.com.pe

Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012

Cynthia Mendoza León^{1,2}

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mal controlada y la resistencia a fármacos antituberculosos. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, donde se estudió un grupo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis, durante el periodo 2010-2012. Se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de DM2, investigándose su nivel de control glicémico (hemoglobina glicosilada), así como sus pruebas de sensibilidad a medicamentos para la tuberculosis. **Resultados:** Se revisó un total de 1 083 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar (casos nuevos nunca tratados), de los cuales 79 (7,3 %) tenían a la vez el diagnóstico de DM2, el 79,7 % (n = 63) presentaba un mal control glicémico. Asimismo, el 45,6 % (n = 36) presentaba resistencia a uno o más fármacos antituberculosos. La asociación estadística (chi-cuadrado) entre las variables DM2 mal controlada y tuberculosis resistente, nos dio un resultado de $P = 0,870$. **Conclusiones:** No se encontró asociación entre el mal control glicémico en los pacientes con DM2 y el desarrollo de tuberculosis resistente a drogas antituberculosas.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Drogorresistencia. Tuberculosis pulmonar.

1. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

2. Servicio de Neumología. Hospital Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad de alta prevalencia, morbilidad y mortalidad en el mundo y en nuestro país. En 1993, la Organización Mundial de la Salud la declaró una emergencia mundial, dada la aparición de cepas farmacorresistentes^{1,2}. La TB es la segunda causa de muerte en el mundo, matando cerca de dos millones de personas cada año³. La desnutrición, el hacinamiento, las malas condiciones higiénicas, la infección por el VIH, los inmunosupresores, la DM2, el estrés, la silicosis, el alcoholismo, la drogadicción y la indigencia, entre otros factores, aumentan la susceptibilidad de las personas a la enfermedad^{4,5,6}.

La TB puede estar asociada a otras enfermedades, las más comunes en huéspedes comprometidos con TB pulmonar son la infección por VIH, DM2 y varios tipos de neoplasia⁷. Respecto a la DM2, el incremento observado en los últimos años en su prevalencia^{8,9}, ha repercutido de manera importante en la dinámica de la TB, de tal manera que estudios recientes muestran que el 10 % a 30 % de los pacientes con TB también padecen DM2, afectando principalmente a países en vías de desarrollo, y funcionando como elemento generador de cepas de TB farmacorresistente^{10,11}.

Numerosos estudios han publicado la alta prevalencia de la TB entre pacientes con DM2, con una mayor prevalencia de TB en diabéticos que en quienes no lo son. Las alteraciones inmunes presentes en los pacientes diabéticos, sobre todo en los mal controlados, predisponen a una susceptibilidad mayor y a una forma más severa de TB. La asociación entre las infecciones de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y DM2 se ha informado en una serie de publicaciones en distintas poblaciones¹², en cohortes^{13,14,15}, en lo referente a respuesta inmune¹⁶, estudio de complicaciones clínicas^{17,18}, y resistencia al tratamiento¹⁹.

El presente estudio busca establecer la existencia de una asociación entre el control glicémico de la DM2 y la TB resistente, buscando estrategias de intervención en este grupo de pacientes para mantener un control metabólico adecuado, que permita a la vez reducir

la incidencia y la gravedad de la infección por TB resistente.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio es observacional y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de TB (casos nuevos), y de estas se seleccionaron las de los pacientes con diagnóstico de DM2, investigándose su nivel de control glicémico (hemoglobina glicosilada) al momento del diagnóstico de TB, asimismo, se obtuvieron del Instituto Nacional de Salud las pruebas de sensibilidad. Se incluyó al total de pacientes que ingresaron al programa de TB del Hospital Daniel Alcides Carrión, durante el periodo 2010-2012.

Tabla 1. Definiciones.

Tuberculosis	
Monorresistente	Resistente a solo un fármaco antituberculoso.
Polirresistente	Resistencia a dos o más fármacos antituberculosos, pero no al núcleo primario.
Multidrogorresistente	Resistente a isoniacida y rifampicina.
Extensamente resistente	Resistente a isoniacida, rifampicina, más un aminoglucósido de segunda generación, más una quinolona.
Totalmente resistente	Resistente a todos los fármacos antituberculosos.
DM2	
Controlada	Nivel de HbA1c menor o igual a 7 Glicemia <126 mg/dl en ayunas.
No controlado	Nivel de HbA1c mayor a 7 Glicemia ≥126 mg/dl en ayunas.

Para el registro de los datos se utilizará el sistema estadístico SPSS versión 15. Para el análisis estadístico los datos serán sometidos a las medidas de tendencia central y chi cuadrada.

RESULTADOS

Se revisó un total de 1 083 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TB pulmonar casos nuevos nunca tratados entre los años 2010 y 2012, de

los cuales 79 casos (7,3 %) tenían a la vez diagnóstico establecido de DM2.

En cuanto a las características de la población, encontramos que el porcentaje de presentación entre el sexo femenino fue 49,4 % (n = 40). En la tabla 2 podemos observar la distribución de casos por grupos etarios.

Tabla 2. Descripción de la población con TB pulmonar y DM2 según edad.

Grupo de edad	n	Porcentaje
<20 años	1	1,3 %
20-29	2	2,5 %
30-39	4	5,1 %
40-49	20	25,3 %
50-59	30	38,0 %
≥60 años	22	27,8 %
Total	79	100 %

Se encontró que el 79,7 % (n = 63) de pacientes con DM2 y TB estaban mal controlados (según control glicémico). De los 79 casos el 45,6 % (n = 36) presentó resistencia a los fármacos antituberculosos: monorresistente 22,2 % (n = 8), polirresistente 19,4 % (n = 7) y MDR 58,3 % (n = 21).

En este estudio no se encuentra asociación ($p = 0,870$) entre el buen o mal control glicémico y la presentación de TB resistente o sensible, esto se atribuye a que la diabetes mellitus por sí misma es una enfermedad que altera la respuesta inmune celular de los macrófagos y linfocitos, con alteración en la producción de perforinas, granzimas y granulinas y la producción de citocinas como IFN- γ , IL-6 y TNF α , que activan las funciones de los macrófagos. Estas alteraciones en los pacientes con DM2 juegan un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a *M. tuberculosis* independientemente del control glicémico.

Tabla 3. Distribución de frecuencia según resistencia a cada fármaco antituberculoso.

Medicamentos	n
Isoniacida	32
Rifampicina	21
Estreptomina	17
Etambutol	6
Etionamida	4
Ciprofloxacino	4
Pirazinamida	3
Cicloserina	1
Kanamicina	1
Capreomicina	1
Total	90

Tabla 4. Distribución de frecuencia según patrón de resistencia y control glicémico en pacientes con TB y DM2.

Control de DM2	Sensibilidad			
	TB resistente		TB sensible	
	n	%	n	%
DM2 controlado	7	43,75	9	56,25
DM2 no controlado	29	46,04	34	53,96

Tabla 5. Distribución de frecuencia según patrón de resistencia y control glicémico en pacientes con TB y DM2.

Control de Diabetes	Patrón de resistencia						Total
	MDR		Monorresistente		Polirresistente		
	n	%	n	%	n	%	
DM2 controlado	4	57	2	29	1	14	7
DM2 no controlado	17	58	6	21	6	21	29

DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la TB es una de las enfermedades infecciosas más importantes para la salud pública. Tanto la fármacorresistencia como la asociación con el VIH se han ubicado como dos elementos importantes en el resurgimiento de la TB. Entre las enfermedades transmisibles, a nivel global, la TB es la segunda causa de muerte asociada a un solo agente infeccioso, llevando a la muerte a alrededor de dos millones de personas cada año, y las tendencias en las notificaciones de casos de TB indican que la incidencia global de TB está creciendo (0,4 % por año)²⁰. Sin embargo, el incremento en la prevalencia de DM2 observado en los últimos años, ha repercutido de manera importante en la dinámica de la TB, de tal manera que estudios recientes muestran que el 10 % a 30 % de los pacientes con TB también padecen DM2, afectando principalmente a países en vías de desarrollo y funcionando como elemento generador de cepas de TB farmacorresistente¹⁹.

La OMS estima que el número global de personas con DM2 se duplicará para el 2030 como consecuencia del envejecimiento de la población y la urbanización, principalmente en países en desarrollo¹⁰.

La DM2 relacionada con la TB representa actualmente un problema sinérgico, impulsado por dos epidemias simultáneas. Numerosos estudios han publicado la alta prevalencia de la TB entre diabéticos, con una mayor prevalencia de TB en diabéticos que en quienes no lo son. Las alteraciones inmunes presentes en estos pacientes, sobre todo en los mal controlados, predisponen a una susceptibilidad mayor y a una forma más severa de TB. Una asociación entre las infecciones de TB-MDR y DM2 se ha informado en una pequeña serie de pacientes hospitalizados. Existe la necesidad de más investigaciones concluyentes en diferentes poblaciones¹⁹.

Hay una creciente evidencia de que la DM2 es un importante factor de riesgo para la TB y podría afectar la presentación de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Varios estudios caso-control han

demostrado que las probabilidades de desarrollar TB en pacientes diabéticos varían de 2,44 a 8,33 en comparación con los pacientes no diabéticos, por lo tanto la combinación de TB y DM2 representa una amenaza para la salud mundial²⁰.

La respuesta inmune celular juega un papel importante en la protección contra *M. tuberculosis*, se ha descrito exhaustivamente el papel de los macrófagos y linfocitos CD4+ y CD8+ en dicha protección: los macrófagos son los responsables de la fagocitosis y muerte de *M. tuberculosis* mediante mecanismos como la producción de óxido nítrico (NO) y enzimas lisosomales, mientras que los linfocitos CD4+ y CD8+ ejercen actividad bactericida mediante la producción de perforinas, granzimas y granzimas y la producción de citocinas como IFN- γ , IL-6 y TNF α que activan las funciones de los macrófagos. Por otro lado, las evidencias que indican que la DM2 es un factor de riesgo para la infección y desarrollo de TB se pueden explicar, en parte, porque entre los factores que predisponen a esta susceptibilidad, se encuentran importantes alteraciones inmunológicas. Así, se han documentado diversos defectos principalmente en los mecanismos del sistema inmune innato en los pacientes con DM2. Uno de ellos es el sistema del complemento, un componente fundamental de la respuesta inmunitaria en contra de diversos microorganismos cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y la lisis celular.

Se ha observado que las altas concentraciones de glucosa en los pacientes con DM2, correlaciona con alteraciones en la fagocitosis y la prevalencia de las infecciones respiratorias, aunque se desconocen los mecanismos inmunológicos y bioquímicos involucrados. Chen YH *et al*, encontraron que los altos niveles de glucosa alteran la actividad bactericida asociada a la producción de NO. Aunque en general se ha reportado la producción espontánea de TNF α , IL-6 e IL-8 en los pacientes con DM2, también se han observado cambios por la DM2 en la producción de citocinas que afectan, tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa.

Con respecto a la respuesta inmune adaptativa en DM2, se conoce que la producción de anticuerpos es normal. Stalenhoef JE *et al*, reportaron que las

células de sangre periférica de pacientes con DM2 produjeron menores cantidades de IFN- γ hacia estímulos no específicos en comparación con sujetos no diabéticos, sugiriendo que la falta de producción de IFN- γ en los pacientes con DM2 juega un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a *M. tuberculosis*²¹.

Las manifestaciones radiológicas en pacientes con TB pulmonar asociadas a DM2 son diferentes a las de los pacientes no diabéticos, hay lesiones más extensas y de múltiples localizaciones en los primeros. Sosman MC *et al* y Pérez-Guzmán C *et al*, reportaron que las manifestaciones radiológicas en casos de TB-DM2 mostraron un mayor número de cavidades y lesiones en los lóbulos inferiores, que las descritas en pacientes sin DM2²². Por otra parte, con respecto a las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con TB-DM2, algunos reportes sugieren que existe mayor severidad sintomatológica en estos pacientes, por ejemplo, en el estudio realizado por Restrepo BI *et al*, se observó que los pacientes con TB-DM2 presentaron mayor severidad en los signos como tos, hemoptisis y fiebre, así como mayor número de cavitaciones en la radiografía de tórax, con respecto a los pacientes sin DM2. Sin embargo, existe controversia en torno a este aspecto ya que en otro estudio no se encontraron diferencias en la severidad de la TB, como se observó en el estudio realizado en Indonesia por Alisjahbana B *et al*, donde se reporta que los pacientes con TB-DM2 son más sintomáticos, pero los estudios bacteriológicos y radiológicos no demuestran mayor severidad de la enfermedad con respecto a los pacientes con TB sin DM2²³. En cuanto a la eficacia del tratamiento antituberculoso, existen estudios con evidencias de una menor eficacia de tratamiento antituberculoso en pacientes con DM2. Otros autores encontraron que los niveles de rifampicina en el suero están disminuidos en los pacientes con DM2-TB, y en este mismo trabajo se investigó la farmacocinética en pacientes con TB con y sin DM2. Los resultados de ese estudio mostraron que la disminución de los niveles plasmáticos de rifampicina en los pacientes con TB-DM2 no se debió al uso de fármacos hipoglucemiantes como la glibenclamida, pero en cambio se correlacionó con mayor peso corporal e hiperglucemia en los pacientes con TB-DM2. Estos datos sugieren la necesidad de la adecuación de las dosis de fármacos en pacientes obesos y del

adecuado control glicémico²⁴.

En conclusión, y según los resultados encontrados, la DM2 por sí misma es un factor de riesgo para TB drogoresistente independientemente del adecuado control glicémico, por lo cual se recomienda prevención primaria de esta enfermedad mejorando los estilos de vida de la población con mayor susceptibilidad de desarrollar esta patología metabólica. Se propone un tamizaje sistemático de DM2 en todos los pacientes con TB.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Moreno R. Incidencia de recaída y factores de riesgo asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007;45(4):335-42.
2. Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat Rev Microbiol.* 2003;97-105.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet.* 2003;362:887-99.
4. Ríos Hipólito M, Suarez Nole C, Muñoz Cope D. Factores asociados a tuberculosis en Lima Este Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2002;19(1):35-8.
5. Caminero Luna J, Farga V. Tuberculosis. Chile: Editorial Mediterraneo; 2011 p.148-52.
6. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Eng J Med.* 2006;355:1539-50.
7. Ezung T, Devi NT, Singh NT. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus – a study. *J Indian Med Assoc.* 2002;100(6):376,378-9
8. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus Geneva: World Health Organization; 1999.
9. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care.* 2012;35(supplement 1):S11-S63.
10. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27:1047-53.
11. Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prebaleance of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;10(5):300-8.

12. Calvet H, Yoshikawa T. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):2-32.
13. Coker R. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ.* 2006;332:85-7.
14. Jiménez-Corona ME. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68:214-20.
15. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):634-9.
16. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, Salinas A, Rahbar MH, Mora F, et al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clin Infect Dis.* 2008;47:634-41.
17. Delgado J, Seclen SS, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered.* 2006;17(3):132-40.
18. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis *Scand J Infect Dis.* 2008;40(11-12):888-93.
19. Pérez-Navarro L, Fuentes-Domínguez F, Morales-Romero J, Zenteno-Cuevas R. Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. *Gac Méd Méx.* 2011;147:219-25.
20. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-46.
21. González-Hernández Y, Sada DE, Escobar-Gutiérrez A, Muños TM, Torres RM. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias México.* 2009;22(1):48-55.
22. Pérez-Guzmán C, Torres Cruz A, Villarreal-Velarde H. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:455-61.
23. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:428-35.
24. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern México. *Diabetes Care.* 2004;27:1584-90.

Correspondencia:

Cynthia Mendoza León

E-mail: cysomele@hotmail.com

Poorly controlled Diabetes mellitus as a risk factor for resistant tuberculosis in the National Hospital Daniel Alcides Carrion, during the period 2010-2012

Cynthia Mendoza^{1,2}

ABSTRACT

Objective: To determine the relation between poorly controlled type 2 diabetes mellitus (DM2) and anti-tuberculosis drug resistance. **Materials and Methods:** An observational, retrospective study was conducted, where a group of patients diagnosed with tuberculosis was studied, during the period 2010-2012. Patients diagnosed with DM2 were selected; their level of glycemic control (glycosylated hemoglobin) was surveilled, as well as their TB drug-susceptibility testing. **Results:** 1,083 medical records of patients diagnosed with pulmonary tuberculosis (new cases never treated before) were reviewed. 79 (7.3%) of them were simultaneously diagnosed with DM2, 79.7% (n=63) had poor glycemic control. Likewise, 45.6% (n=36) presented resistance to one or more anti-tuberculosis drugs. The statistical association (chi-square) between the variables poorly controlled DM2 and resistant tuberculosis, had a result of $p=.870$. **Conclusions:** There was no relation between the poor glycemic control in patients with DM2 and the development of tuberculosis resistant to anti-tuberculosis drugs.

Key words: Diabetes mellitus. Drug Resistance. Pulmonary tuberculosis.

1. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
2. Servicio de Neumología. Hospital Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a disease of high prevalence, morbidity and mortality in the world and in our country. In 1993, the World Health Organization (WHO) declared it as a global emergency, due to the appearance of drug-resistant strains^{1,2}. TB is the second largest cause of death in the world, killing nearly two million people every year³. Malnutrition, overcrowding, poor hygiene conditions, HIV infection, immunosuppressants, DM2, stress, silicosis, alcoholism, drug addiction and indigence, among other factors, increase susceptibility to this disease^{4,5,6}.

TB can be associated to other diseases; the most common ones in patients with pulmonary tuberculosis are HVI infection, DM2 and several types of neoplasia⁷. Regarding DM2, the increased prevalence observed over the last years^{8,9}, has had significant impact on TB dynamics, so that recent studies show that 10% to 30% of patients with TB also suffer from DM2, mainly in developing countries, and being it a generator of strains of drug-resistant TB^{10,11}.

Many studies have published the high prevalence of TB among patients with DM2, with higher prevalence of TB in diabetic people than in those ones who are not. Immune alterations in diabetic patients, mainly in the poor controlled ones, predispose to more susceptibility and a more severe type of TB.

The association between infections of multi-drug-resistant tuberculosis (TB-MDR) and DM2 has been reported in a series of publications in different populations¹², in cohorts^{13,14,15}, regarding immune response¹⁶, study of clinical complications^{17,18}, and treatment resistance¹⁹.

This study pretends to establish the existence of an association between glycemic control of DM2 and drug-resistant TB, searching for intervention strategies in this group of patients in order to maintain an appropriate metabolic control, allowing at the same time to reduce the occurrence and seriousness of infection by drug resistance TB.

MATERIALS AND METHODS

This study is observational and retrospective. Medical records of patients with TB (new cases) were reviewed, and from these ones we chose medical records of patients with DM2, surveiling their level of glycemic control (glycosylated hemoglobin) at the moment of diagnosing TB. Likewise, drug-susceptibility testings were received from the *Instituto Nacional de Salud* (National Healthcare Institute). All the patients admitted in the TB program of the *Hospital Daniel Alcides Carrión*, during the period 2010-2012, were included.

Table 1. Definitions.

Tuberculosis	
Mono-drug-resistant	Resistant to only one anti-tuberculosis drug.
Poli-drug-resistant	Resistant to two or more anti-tuberculosis drugs, but not to the primary nucleus.
Multi-drug-resistant	Resistant to isoniazid, rifampicin.
Extensively drug-resistant	Resistant to isoniazid, rifampicin, plus an aminoglycoside of second generation, plus a quinolone.
Totally drug-resistant	Resistant to all anti-tuberculosis drugs.
DM2	
Controlled	Level of HbA1c lower than or equal to 7 Glycemia <126 mg/dl in fasting
Non-controlled	Level of HbA1c higher than 7 Glycemia ≥126 mg/dl in fasting

The SPSS statistical package, version 15, was used for data input. For statistical analysis, the data was submitted to the measures of central tendency and chi-square.

RESULTS

1,083 medical records of patients diagnosed with pulmonary tuberculosis (new cases never treated before), between 2010 and 2012, were reviewed. 79 (7.3%) of them were simultaneously diagnosed with DM2.

Regarding population characteristics, 49.4% (n=40) were female patients. In Table 2 we can

observe the distribution of cases by age groups.

Table 2. Description of population with pulmonary TB and DM2 according to age.

Age Group	n	Percentage
<20 years	1	1.3 %
20-29	2	2.5 %
30-39	4	5.1 %
40-49	20	25.3 %
50-59	30	38.0 %
≥60 years old	22	27.8 %
Total	79	100 %

79.7% (n=63) of patients with DM2 and TB were poorly controlled (according to their glycemic control). From 79 cases, 45.6% (n=36) had anti-tuberculosis drug resistance: mono-resistance 22.2% (n=8), poly-resistance 19.4% (n=7) and MDR 58.3% (n=21).

In this study there is no association ($p=0.870$) between good or poor glycemic control and the existence of resistant or susceptible TB. This is due

to diabetes mellitus by itself is a disease which alters cellular immune response of macrophages and lymphocytes, with alterations in the production of perforins, granzymes, and granulysins, and the production of cytokines such as IFN- γ , IL-6 and TNF α , which activate macrophage function. These alterations in patients with DM2 play an important role in the increase of susceptibility to *M. tuberculosis*, independently of glycemic control.

Table 3. Frequency distribution according to resistance to each anti-tuberculosis drug.

Medication	n
Isoniazid	32
Rifampicin	21
Streptomycin	17
Ethambutol	6
Ethionamide	4
Ciprofloxacin	4
Pyrazinamide	3
Cycloserine	1
Kanamycin	1
Capreomycin	1
Total	90

Table 4. Frequency distribution according to resistance pattern and glycemic control in patients with TB and DM2.

DM2 Control	Susceptibility			
	Resistant TB		Susceptible TB	
	n	%	n	%
Controlled DM2	7	43.75	9	56.25
Non-controlled DM2	29	46.04	34	53.96

Table 5. Frequency distribution according to resistance pattern and glycemic control in patients with TB and DM2.

Diabetes Control	Resistance Pattern						Total
	MDR		Mono-resistance		Poly-resistance		
	n	%	n	%	n	%	
Controlled DM2	4	57	2	29	1	14	7
Non-controlled DM2	17	58	6	21	6	21	29

DISCUSSION

According to the World Health Organization (WHO), TB is one of the most important infectious diseases for public health. Both drug resistance and the association with HIV are two important elements for TB resurgence. Among contagious diseases, TB is the second cause of death associated to a single infectious agent worldwide, killing about two million people every year, and tendencies in notifications of TB cases show TB global incidence rate is increasing (0.4% per year)²⁰. However, the increasing prevalence of DM2 observed in the last few years has had significant effect on TB dynamics, so that recent studies show that 10% to 30% of patients with TB also suffer from DM2, mainly in developing countries, and being it a generator of strains of drug-resistant TB¹⁹.

The WHO estimates that the global number of people with DM2 will have been doubled by 2030 as a consequence of people's ageing and urbanization, mainly in developing countries¹⁰.

DM2 related to TB currently represents a synergic problem, driven by two simultaneous epidemics. Many studies have published the high prevalence of TB among diabetic patients, with higher prevalence of TB in diabetic people than in those ones who are not. Immune alterations in these patients, mainly in the poor controlled ones, predispose to more susceptibility and a more severe type of TB. The association between infections of TB-MDR and DM2 has been reported in a little series of hospitalized patients. More conclusive researches in different populations are needed¹⁹.

There is increasing evidence that DM2 is an important risk factor for TB and could affect the type of the disease and treatment response. Several case-control studies have showed the possibilities of having TB in diabetic patients varies from 2.44 to 8.33 in comparison to non-diabetic patients, therefore the combination of TB and DM2 represents a threat for global health²⁰.

Cellular immune response plays an important role in protection against *M. tuberculosis*. The role of macrophages and CD4+ and CD8+

lymphocytes is exhaustively described in that protection: macrophages are responsible for phagocytosis and death for *M. tuberculosis* through mechanisms such as production of nitric oxide (ON) and lysosomal enzymes, while CD4+ y CD8+ lymphocytes exercise bactericidal activity by producing perforins, granzymes, and granulysins and producing cytokines such as IFN- γ , IL-6 and TNF α , which activate macrophage functions. On the other hand, evidences indicating that DM2 is a risk factor for the infection and development of TB can be explained, in part, because among the factors predisposing at this susceptibility, there are important immunological disorders. Thus, various defects have been documented mainly in mechanisms of the innate immune system in patients with DM2. One of them is the complement system, a fundamental component for immune response against different micro-organisms whose purpose is to strengthen inflammatory response, to facilitate phagocytosis and cell lysis.

We have observed that high glucose concentrations in patients with DM2 are correlated to alterations in phagocytosis and prevalence of respiratory infections, although immunological and biochemical mechanisms involved are unknown. Chen YH *et al* found high levels of glucose alter bactericidal activity associated to the production of ON. Although, in general, it has been reported the spontaneous production of TNF α , IL-6 and IL-8 in patients with DM2, it has also been observed changes due to DM2 in cytokine production affecting both innate and adaptive immunity.

Regarding the adaptive immune response in DM2, it is known that antibodies production is normal. Stalenhoef JE *et al* reported peripheral blood cells of patients with DM2 produced lesser quantities of IFN- γ toward non-specific stimulus in comparison to non-diabetic individuals, suggesting that the lack of IFN- γ production in patients with DM2 plays an important role in the increase of susceptibility to *M. tuberculosis*²¹.

Radiological manifestations in patients with pulmonary TB associated to DM2 are different to those ones in non-diabetic patients. There are bigger lesions located everywhere in the former. Sosman MC *et al* and Pérez-Guzmán C *et al* reported that

radiological manifestations in TB-DM2 cases showed a larger number of cavities and lesions in the lower lobes than those ones described in patients without DM2²². On the other hand, regarding clinical manifestations in patients with TB-DM2, some reports suggest there is more severe symptomatology in these patients, e.g., in the study by Restrepo BI et al it was observed that patients with TB-DM2 had more severe symptoms such as cough, hemoptysis and fever, as well as greater number of cavitations in chest X-ray, regarding patients without DM2. However, there is controversy about this aspect, since in other study there was no difference in TB severity, as it was observed in the study made in Indonesia by Alisjahbana B et al, where it is reported that patients with TB-DM2 are more symptomatic, but bacteriological and radiological studies do not show greater severity of the disease regarding patients with TB without DM2²³. As far as the effectiveness of the anti-tuberculosis treatment, there are studies with evidences of lesser efficiency in anti-tuberculosis treatment for patients with DM2. Other authors found that levels of rifampicin in serum are reduced in patients with DM2-TB, and in the same study pharmacokinetic in patients with TB, both with and without DM2, was researched. The results showed that the reduced plasma levels of rifampicin in patient with TB-DM2 were not due to the use of hypoglycemic drugs such as glibenclamide, but they were correlated to greater body weight and hypoglycemia in patients with TB-DM2. This information suggests the need of the appropriate modification of drug dosage in obese patients and the adequate glycemic control²⁴.

In conclusion, and according to the results, DM2 by itself is a risk factor for drug-resistance TB, independently of the adequate glycemic control. Therefore, primary prevention of this disease is recommended, improving people's life styles with greater susceptibility to develop this metabolic pathology. A systematic screening of DM2 is suggested in all patients with TB.

GRANTS OR FUNDING RESOURCES

None.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

1. Moreno R. Incidencia de recaída y factores de riesgo asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007;45(4):335-42.
2. Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat Rev Microbiol.* 2003;97-105.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet.* 2003;362:887-99.
4. Ríos Hipólito M, Suarez Nole C, Muñoz Cope D. Factores asociados a tuberculosis en Lima Este Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2002;19(1):35-8.
5. Caminero Luna J, Farga V. Tuberculosis. Chile: Editorial Mediterraneo; 2011 p.148-52.
6. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Eng J Med.* 2006;355:1539-50.
7. Ezung T, Devi NT, Singh NT. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus – a study. *J Indian Med Assoc.* 2002;100(6):376,378-9
8. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus Geneva: World Health Organization; 1999.
9. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care.* 2012;35(supplement 1):S11-S63.
10. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27:1047-53.
11. Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prebaleance of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;10(5):300-8.
12. Calvet H, Yoshikawa T. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):2-32.
13. Coker R. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ.* 2006;332:85-7.
14. Jiménez-Corona ME. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68:214-20.
15. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):634-9.
16. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, Salinas A, Rahbar MH, Mora F, et al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clin Infect Dis.* 2008;47:634-41.
17. Delgado J, Seclen SS, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered.* 2006;17(3):132-40.

18. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis Scand J Infect Dis. 2008;40(11-12):888–93.
19. Pérez-Navarro L, Fuentes-Domínguez F, Morales-Romero J, Zenteno-Cuevas R. Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. Gac Méd Méx. 2011;147:219-25.
20. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet Infect Dis. 2009;9(12):737–46.
21. González-Hernández Y, Sada DE, Escobar-Gutiérrez A, Muños TM, Torres RM. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias México. 2009;22(1):48-55.
22. Pérez-Guzmán C, Torres Cruz A, Villarreal-Velarde H. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:455-61.
23. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007;45:428-35.
24. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern México. Diabetes Care. 2004;27:1584-90.

Correspondence:

Cynthia Mendoza

E-mail: cysomele@hotmail.com

Permeabilidad intestinal mediante la prueba de manitol y lactulosa por cromatografía ¿el incremento de la permeabilidad intestinal es un posible factor desencadenante de un grupo de entidades alérgicas, inflamatorias y autoinmunes?

Raúl León-Barúa¹, Hernando Torres-Zevallos², Carla Gallo López-Aliaga³, Giovanni Poletti Ferrara³

RESUMEN

En este artículo se revisa la fisiología de la permeabilidad intestinal, la estructura tisular y molecular de los componentes biológicos involucrados en el paso de sustancias en el intestino delgado, rutas y formas de transporte. Se realiza una descripción de los azúcares utilizados en la medición (test) de permeabilidad intestinal y sus características, detallando cuáles son los factores que pueden influir en el transporte, alterándolo. En esta revisión se elabora una lista de las enfermedades o entidades en las que existe una alteración de la permeabilidad intestinal, proponiendo una serie de factores determinantes y predisponentes que podrían explicarla. El test de permeabilidad intestinal constituye una herramienta de muy valiosa utilidad y abre un gran campo de posibilidades para el estudio de la etiopatogenia de un diverso grupo de entidades. Exponemos en detalle los procedimientos y metodología del test, resultados y valores esperados.

Palabras clave: Cromatografía. Cromatografía de gas. Cromatografía líquida. HPLC. Lactulosa. Manitol. Permeabilidad intestinal.

Lactulose mannitol intestinal permeability test applying chromatography. Is the increased intestinal permeability a possible factor triggering a group of allergic, inflammatory and autoimmune entities?

ABSTRACT

This article reviews physiology of intestinal permeability, tissue and molecular structure of biological components involved when substances get through the small intestine, routes and transport processes. A description of the sugar used for testing intestinal permeability and its characteristics is done, detailing which factors may influence in transport, changing it. In this review we have made a list of the illnesses or entities where intestinal permeability is altered, proposing a series of determining and triggering factors that could explain it. Intestinal permeability test is a very useful tool and gives a wide range of possibilities for studying the etiopathogeny of a diverse group of entities. Test procedures and methodology, as well as results and expected values are presented in detail.

Key words: Chromatography. Gas chromatography. Liquid chromatography. HPLC. Lactulose. Mannitol. Intestinal Permeability.

1. Escuela de Post-Grado Víctor Alzamora Castro, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

2. Unidad de Investigación de la Clínica Internacional. Lima, Perú.

3. Departamento de Ciencias Celulares y Moleculares, Laboratorio de Investigación y Desarrollo Abraham Vaisberg Wolach, Facultad de Ciencias y Filosofía Alberto Cazorla Talleri, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Cómo citar el artículo: León-Barúa R. Torres-Zevallos H, Gallo C, Poletti G. Permeabilidad intestinal mediante la prueba de manitol y lactulosa por cromatografía, ¿el incremento de la permeabilidad intestinal es un posible factor desencadenante de un grupo de entidades alérgicas, inflamatorias y autoinmunes? *Interciencia* RCCI. 2014;5(1):47-54.

INTRODUCCIÓN

La barrera intestinal está en constante equilibrio, pero este puede verse afectado por diversas patologías o condiciones que conducen a una «alteración de la permeabilidad intestinal» de gran relevancia clínica. Se postula que esta alteración está vinculada con el desarrollo de varias enfermedades crónicas con componentes inflamatorios sistémicos o autoinmunes.

Bases biológicas de la prueba de permeabilidad intestinal

El sistema gastrointestinal es el órgano principal de digestión y absorción, y constituye una de las más grandes áreas de exposición a factores externos en el cuerpo humano. La función de barrera intestinal depende de un balance entre la integridad del tracto gastrointestinal, la flora ubicada en el lumen y el estado general de salud de la persona¹. El desarrollo de métodos para medir la función de la barrera intestinal se hizo

posible gracias a la introducción, en la década de 1970, de oligosacáridos no metabolizables como marcadores². La administración de azúcares no metabolizables y la subsecuente medición de estas sustancias en orina, es la base del test de permeabilidad intestinal, que permite valorar la integridad de la barrera epitelial.

El término «permeabilidad intestinal» hace referencia al paso normal de sustancias por la vía paracelular, es decir, a través de los espacios comprendidos entre las células de la barrera mucosa (ver Figura 1). La presencia de una barrera epitelial intestinal intacta, es esencial para prevenir el ingreso de sustancias nocivas a través de la mucosa del intestino. La disrupción de esta barrera resulta en un incremento de la permeabilidad intestinal.

¿Cómo medir la permeabilidad intestinal?

Es posible medir la permeabilidad intestinal mediante el uso de sondas no metabolizables por el intestino humano ni por su flora bacteriana; dichas sondas atraviesan la mucosa intestinal y

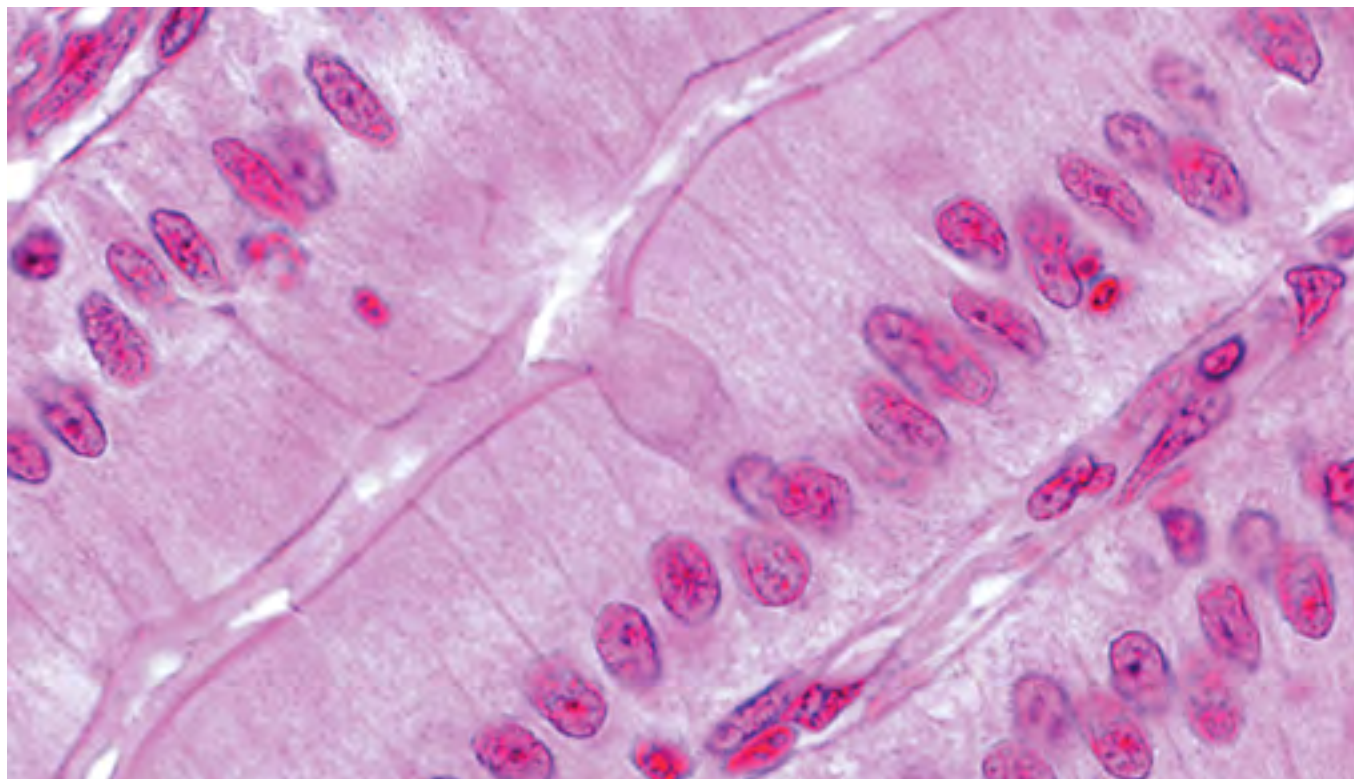


Figura 1. El transporte de moléculas a través del epitelio intestinal ocurre a través de dos rutas principales: la transcelular y la paracelular. El transporte de solutos por la vía transcelular es mediado por proteínas como transportadores y canales. El transporte por la vía paracelular, ocurre por la difusión de moléculas a través de los espacios entre células del epitelio intestinal, y no requiere de proteínas transportadoras.

son excretadas en la orina después de haber sido absorbidas en la circulación sistémica³.

La cuantificación de estas sondas en la orina colectada durante un periodo determinado, permite identificar la fracción de la sonda ingerida que ha penetrado la barrera mucosa por la vía paracelular. En condiciones normales, una mínima proporción de estas sondas de gran tamaño atravesaría la mucosa intestinal para llegar a la circulación, para luego ser filtrada por el riñón y ser detectada en la orina; de existir alguna anomalía en el transporte paracelular, el paso de la sonda de mayor tamaño se incrementaría, y una cantidad superior de esta, sería excretada en la orina.

La permeabilidad intestinal puede ser determinada usando una gran variedad de sondas como lactulosa, manitol, ramnosa, celobiosa, polietilenglicol (PEG) 400, PEG 1000, y sondas quelantes con ión central radiactivo como ⁵¹Cr-EDTA y ^{99m}Tc-DTPA.

Existe una serie de poros acuosos a lo largo del eje veloso de la cripta del intestino delgado. Mientras que la punta de los vellos contiene poros

relativamente pequeños (6 Å) y abundantes, las criptas contienen poros mucho más grandes (50-60 Å) pero menos abundantes. La base del vello contiene poros de tamaño intermedio (10-15 Å) (ver Figura 2).

La mayor parte de las sondas usadas para medir la permeabilidad intestinal son solubles en agua, por lo que no pueden atravesar la membrana celular de los enterocitos y utilizan la ruta paracelular, con el fin de atravesar el epitelio intestinal utilizando las uniones estrechas. Las sondas de menor tamaño pueden pasar fácilmente a través de las uniones estrechas más pequeñas, numerosas y accesibles presentes en las puntas vellosas, mientras que las sondas grandes deben utilizar los poros de mayor tamaño, que son menos accesibles y numerosos en la base de la cripta.

El método aceptado actualmente para determinar la permeabilidad intestinal, requiere del uso de dos sondas, pues de utilizarse solo una, no sería posible controlar los factores pre- y posmucosos (ver Tabla 1) –no relacionados a la actividad e integridad de la mucosa intestinal–, como el vaciado gástrico,

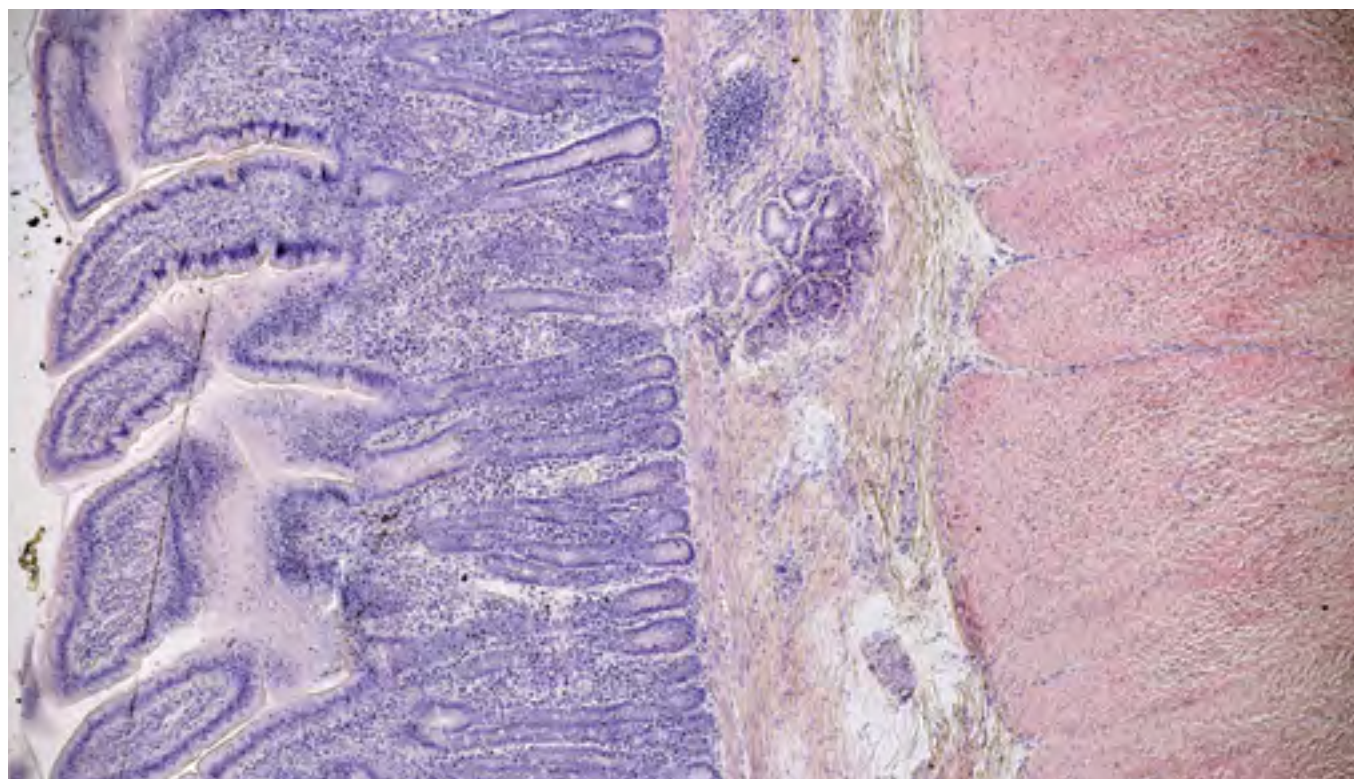


Figura 2. Mucosa intestinal.

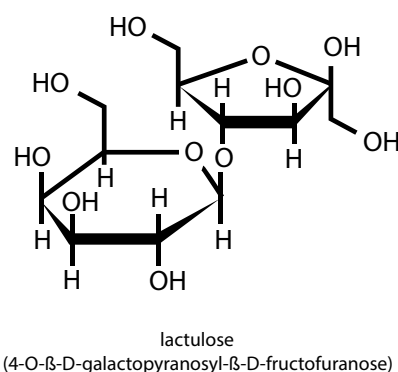
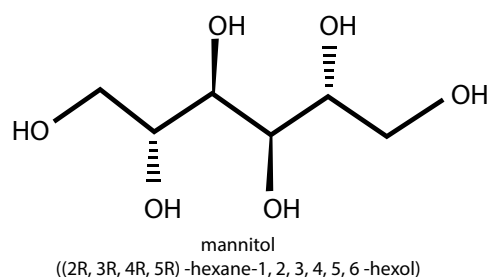


Figura 3. Estructuras químicas de manitol y lactulosa.

Tabla 1. Factores que afectan la excreción de una sonda en la prueba de permeabilidad intestinal.

Lugar	Factores
Premucoso	Ingestión incompleta de la solución para el test Vómitos Alteración de la velocidad del vaciado gástrico Degradación intestinal
Permeabilidad intestinal	Dilución por secreción Tránsito intestinal Área de la mucosa Permeabilidad de la mucosa
Disposición	Distribución sistémica Metabolismo Aclaramiento renal Colección de orina
Análisis	Preservación de la muestra Medición

tránsito intestinal, lavado renal o una recuperación incompleta de orina durante la prueba, entre otros. El no controlar estos factores no solo reduciría la sensibilidad y especificidad de la prueba, sino que podría generar problemas en la interpretación de los datos.

El uso de dos sondas administradas simultáneamente por vía oral, permite expresar su excreción urinaria como una relación matemática. Se asume que todos los factores, excepto la ruta de ingreso intestinal afectan de igual manera el tránsito de ambas sustancias. Cualquier variación en los determinantes pre- y posmucosos, afecta la permeabilidad total de la sondas de igual manera, de tal forma que la relación de excreción urinaria de las dos sondas, no se ve afectada.

PERMEABILIDAD INTESTINAL Y ENFERMEDAD

Alergia a alimentos y asma

Se ha postulado que la permeabilidad intestinal aumentada, incrementaría el transporte de antígenos a través del intestino, lo que llevaría al desarrollo de respuestas específicas contra estos⁴. Asimismo, se ha encontrado la permeabilidad incrementada en casos de asma moderada a severa⁵.

Enfermedad celiaca

Se observa una elevada sensibilidad en la prueba de lactulosa/manitol⁶. Se ha encontrado que la anomalía en la permeabilidad, podría estar relacionada con la patogénesis de la enteropatía por sensibilidad al gluten^{7,8}.

Enfermedad de Crohn

Existe también una alteración de la permeabilidad intestinal, incluso en áreas donde los rayos X muestran un intestino normal⁹. Se ha encontrado que un incremento en la permeabilidad intestinal precede a recaídas de la enfermedad de Crohn, y puede ser un buen indicador en la fase subclínica¹⁰. Se postula que la permeabilidad intestinal precede a los cambios inflamatorios crónicos¹¹, otros estudios muestran que el incremento de la permeabilidad en pacientes con enfermedad de Crohn¹², está asociada a altos niveles de anticuerpos contra el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF por *granulocyte macrophage-colony-stimulating factor*), lo que a su vez se relaciona con alteraciones estructurales de íleo en pacientes con Crohn. Así, se postula al test de permeabilidad intestinal como un endpoint en

ensayos clínicos de esta enfermedad.¹³

Diabetes mellitus tipo 1

Se ha encontrado que el incremento de la permeabilidad intestinal precede la aparición clínica de la diabetes mellitus tipo 1¹⁴. Se ha postulado que este incremento en la permeabilidad, permitiría el pasaje de antígenos que serían los desencadenantes de la respuesta autoinmune que conduce a esta enfermedad¹⁵.

Psoriasis

Se ha encontrado una mayor prevalencia de alteración de la permeabilidad intestinal en casos de psoriasis¹⁶, lo cual hace postular que este parámetro podría tener relación con su patogénesis¹⁷. Los tratamientos nutricionales mejoran el índice de casos de psoriasis así como la permeabilidad intestinal¹⁸.

Fibromialgia

Se ha encontrado un incremento significativo de la permeabilidad intestinal en pacientes con fibromialgia y síndrome de dolor regional complejo¹⁹. De la misma manera se postula aquí que el pasaje de muchas sustancias por el intestino, desencadenaría este tipo de problemas.

Tabla 2. Permeabilidad intestinal, factores determinantes, y consecuencias.

Factores determinantes y predisponentes
Sobrecrecimiento bacteriano Incremento de la relación entre anaerobios y flora normal Parasitosis intestinal, giardiasis, blastocistosis Alteración de la motilidad intestinal Infiltración linfocitaria intestinal (T-cell) Repuesta inmune del hospedero (IL-18) Promoción de la respuesta inflamatoria en el intestino (IL-6) Daño de la zonula occludens, occludin, claudin Alteración de la microbiota, fenotipo, microbiome, metagenome, y metabolome.
Consecuencias
Enfermedades relacionadas (alergia a alimentos, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, psoriasis, fibromialgia, enteritis, cirrosis, colitis ulcerativa, enfermedad de Parkinson, obesidad, autismo, asma, esteatosis hepática no alcohólica y enteritis posinfecciosa).

Esteatosis hepática no alcohólica

En una investigación realizada por la Universidad de Hohenheim (Alemania), se encontró que tanto la permeabilidad intestinal, como la síntesis endógena de alcohol y los niveles de endotoxinas, estaban marcadamente alterados en los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica²⁰. Se postula que la permeabilidad intestinal alterada podría jugar un rol importante en la patogénesis del depósito de grasa en el hígado²¹, y estaría relacionada con la severidad de la enfermedad²².

Enteritis posinfecciosa

En un estudio realizado en el Hospital de Nottingham (Reino Unido), con pacientes que habían tenido un cuadro agudo de enteritis por *Campylobacter*, se encontraron cambios a las pocas semanas, tales como el incremento de células endocrinas, de linfocitos T y aumento de la permeabilidad intestinal. Estas alteraciones persistieron por más de un año²³.

Cirrosis

Se postula que la alteración en la permeabilidad intestinal puede jugar un rol importante en la patogénesis del inicio y la progresión de la enfermedad hepática crónica. Se han encontrado altos niveles de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-6, nitritos y s-nitrosothiol total) en los pacientes con incremento de la permeabilidad intestinal²⁴.

Colitis ulcerativa

En pacientes con colitis ulcerativa con remisión clínica se ha encontrado un incremento en la permeabilidad en el intestino delgado, pero no en el colon, se encontró también incremento de la permeabilidad en sus familiares sanos, pero no en sus cónyuges, lo cual sugiere que se trataría de un defecto genéticamente determinado²⁵.

Parkinson

En un estudio realizado en la University of Calgary (Canadá), se encontró que una proporción significativa de pacientes con enfermedad de Parkinson, con mínimos síntomas gastrointestinales, tenían un incremento en la permeabilidad intestinal.²⁶

Tabla 3. Metodología usada en cromatografía.

Estudio	Campo	Método
Vilela EG. 2008 ³²	Enfermedad de Crohn (n = 31) Enfermedad celiaca (n = 22) Controles sanos (n = 15)	Cromatografía líquida de alto desempeño HPLC (por High-performance liquid chromatography) usando el sistema Shimadzu® (Japan), el cual consiste en una bomba de inyección, auto inyector, un controlador integrado con un software para la interpretación de los resultados y un detector del índice refractario.
Pearson AD. 1982 ³³	Enfermedad de Crohn (n = 8) Enfermedad celiaca (n = 5) Niños sanos (n = 31)	Cromatografía gas-líquida, columna de manitol (temperatura 205°C) y columna de lactulosa (temperatura 265°C).
Laker MF. 1980 ³⁴	Concentración de manitol en fluidos biológicos.	Cromatografía de gas (Pye 104 Series 64, Pye Unicam, Cambridge, England), equipado con detectores de ionización por llama, puertos inyectores de calor, y detectores. Columnas de cromatografía: OV-1 y OV-17.
Celli M. 1995 ³⁵	Niños sanos (n = 28) Niños con enteropatía por gluten (n = 28)	Cromatografía de gas (modelo 5890 A), integrador (modelo 3390 A), y columna (HP1; 25 m, 0,32 mm y espesor de la película de 0,17 µm; todos de Hewlett-Packard, Palo Alto, CA. Detector operado por ionización de flama. Temperaturas: columna, 150-270 °C (8 °C/min); inyector, 270 °C; detector, 270°C. El conductor de gas fue nitrógeno (5 ml/min).
Spiller RC. 2000 ²⁵	Enteritis aguda por Campylobacter (n = 21) Controles (n = 12)	Lactulosa y manitol por cromatografía líquida de alto desempeño. Realizado por columna intercambiadora de aniones Hamilton RCX-10.

Obesidad

El incremento de la permeabilidad intestinal, alteración de la microbiota intestinal y endotoxemia metabólica jugarían un rol en desarrollo de obesidad y esteatosis hepática no alcohólica²⁷.

Autismo

Incremento de la permeabilidad intestinal en niños con esta alteración²⁸, de igual manera se especula que la alteración en esta región, puede representar un posible mecanismo para el pasaje incrementado –a través de la mucosa intestinal– de péptidos derivados de los alimentos, con subsecuentes anomalías de conducta²⁹.

El test

El test de permeabilidad intestinal con azúcares, es el de más valor en screening para detectar daño de la mucosa del intestino delgado. Este procedimiento es realizado mediante la administración oral de dos azúcares de diferente tamaño molecular y con diferentes rutas de absorción, que posteriormente son medidas en la excreción urinaria. En desórdenes del intestino delgado, la permeabilidad transcelular tiende a disminuir, reflejando una disminución del

número de células de la mucosa, mientras que la permeabilidad paracelular tiende a incrementarse, reflejando un daño de las uniones estrechas.

El cambio de los dos tipos de permeabilidad intestinal en direcciones contrarias, cuando ocurre alguna forma de alteración intestinal, es la razón que fundamenta el uso de la relación entre lactulosa y manitol (L/M) en orina, para propósitos de investigación. Esta aproximación está basada en la asunción de que los dos azúcares tienen diferencias en el tránsito intestinal, y excreción urinaria. La cromatografía tiene la capacidad de medir (o recuperar) los azúcares en la orina.

Después de un ayuno de toda la noche, los sujetos toman una solución de 100 ml de agua que contiene 18,2 g de manitol y 18,2 g de lactulosa. Se debe recolectar la orina en las siguientes 5 horas.

En un estudio con sujetos normales, se espera encontrar una relación lactulosa/manitol de no más de 0,03^{30,31}. El porcentaje de manitol recuperado en orina es alrededor de 15 ± 5 %, y la lactulosa se recupera en 0,3 ± 0,04 %. Lo que ocurre en

pacientes con alteración de la permeabilidad, es todo lo contrario: el manitol recuperado es menor y la lactulosa recuperada es mayor, por tanto hay un incremento en la relación lactulosa/manitol.

CONCLUSIONES

El test de permeabilidad intestinal es un método seguro, y de alta confiabilidad para detectar alteraciones en el paso de sustancias en el sistema digestivo, principalmente en el intestino delgado, su estudio abre un campo enorme para el estudio de la etiopatogenia de una serie de enfermedades posiblemente relacionadas con la alteración de la integridad «molecular» de este órgano. Estudiar estos aspectos es imprescindible para una mejor comprensión de dichas enfermedades.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

R.L.B. fue él de la idea original de realizar la presente revisión. Todos autores participaron en la redacción de manuscrito.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*. 1995;108:1566-81.
2. Menzies IS. Absorption of intact oligosaccharide in health and disease. *Biochem Soc Trans*. 1974;2:1042-7.
3. Uil JJ, van Elburg RM, van Overbeek FM, Mulder CJ, Van-Berge-Henegouwen GP, Heymans HS. Clinical implications of the sugar absorption test: intestinal permeability test to assess mucosal barrier function. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(suppl 223):70-8.
4. Mishra A, Makharia GK. Techniques of functional and motility test: how to perform and interpret intestinal permeability. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(4):443-7.
5. Walker J, Dieleman L, Mah D, Park K, Meddings J, Vethanayagam D. High prevalence of abnormal gastrointestinal permeability in moderate-severe asthma. *Clin Invest Med*. 2014;37(2):E53.
6. Juby LD, Rothwell J, Axon AT. Lactulose/mannitol test: an ideal screen for celiac disease. *Gastroenterology*. 1989;96:79-85.
7. Hall EJ, Batt RM. Abnormal permeability precedes the development of a gluten sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *Gut*. 1991;32:749-53.
8. Heyman M, Abed J, Lebreton C, Cerf-Bensussan N. Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut*. 2012;61(9):1355-64.
9. Peeters M, Ghooos Y, Maes B. Increased permeability of macroscopically normal small bowel in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1994;39:2170-6.
10. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, Waldhöer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet*. 1993;341:1437-9.
11. Teshima CW, Dieleman LA, Meddings JB. Abnormal intestinal permeability in Crohn's disease pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258:159-65.
12. Nylund CM, D'Mello S, Kim MO, Bonkowski E, Däbritz J, Foell D, et al. Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and increased intestinal permeability in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(5):542-8.
13. Han X. Intestinal permeability as a clinical surrogate endpoint in the development of future Crohn's disease therapies. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):159-76.
14. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:2824-7.
15. Neu J, Reverte CM, Mackey AD. Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:589-95.
16. Humbert P, Bidet A, Treffel P, Drobacheff C, Agache P. Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 1991;2(4):324-6.
17. Ojetti V, De Simone C, Aguilar Sanchez J, Capizzi R, Migneco A, Guerriero C, et al. Malabsorption in psoriatic patients: cause or consequence? *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(11):1267-71.
18. Brown AC, Hairfield M, Richards DG, McMillin DL, Mein EA, Nelson CD. Medical nutrition therapy as a potential complementary treatment for psoriasis--five case reports. *Altern Med Rev*. 2004;9(3):297-307.

19. Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1223-7.
20. Volynets V, Küper MA, Strahl S, Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S, et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1932-41.
21. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87.
22. Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V, et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis*. 2014;pii:S1590-8658(14)00242-4.
23. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47(6):804-11.
24. Cariello R, Federico A, Sapone A, Tuccillo C, Scialdone VR, Tiso A, et al. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: Its relationship with the aetiology and the entity of liver damage. *Dig Liver Dis*. 2010;42(3):200-4.
25. Büning C, Geissler N, Prager M, Sturm A, Baumgart DC, Büttner J, et al. Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1932-9.
26. Salat-Foix D, Tran K, Ranawaya R, Meddings J, Suchowersky O. Increased intestinal permeability and Parkinson disease patients: chicken or egg? *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2):185-8.
27. Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):14S-20S.
28. Boukthir S, Matoussi N, Belhadj A, Mammou S, Dlala SB, Helayem M, et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Tunis Med*. 2010;88(9):685-6.
29. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. 1996;85(9):1076-9.
30. Cobden I, Rothwell J, Axon ATR. Intestinal permeability and screening tests for coeliac disease. *Gut*. 1980;21:512-8.
31. Pearson ADJ, Eastham EJ, Laker MF. Intestinal permeability in children with Crohn's disease and celiac disease. *BMJ*. 1982;285:20-1.
32. Vilela EG, Torres HO, Ferrari ML, Lima AS, Cunha AS. Gut permeability to lactulose and mannitol differs in treated Crohn's disease and celiac disease patients and healthy subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:1105-9.
33. Pearson AD, Eastham EJ, Laker MF, Craft AW, Nelson R. Intestinal permeability in children with Crohn's disease and coeliac disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:20-1.
34. Laker MF, Mount JN. Mannitol estimation in biological fluids by gas liquid chromatography of trimethylsilyl derivatives. *Clin Chem*. 1980;26:441-3.
35. Celli M, D'Eufemia P, Dommarco R, Martino F, Cardì E, Giardini O. Rapid Gas-Chromatographic Assay of Lactulose and Mannitol for Estimating Intestinal Permeability. *Clin Chem*. 1995;41(5):752-6.

Correspondencia:

Raúl León-Barúa
 Universidad Peruana Cayetano Heredia
 Escuela de Postgrado «Víctor Alzamora Castro»
 Av. Honorio Delgado 430
 Urb. Ingeniería, Lima 31, Lima, Perú.
 Tel: (511) 3190000
 E-mail: rlbmd@ndt-innovations.com

Diseño en todo el universo

Raúl León-Barúa¹

Ponencia realizada en la reunión mensual del grupo GRESH (Grupo para el estudio del ser humano), Casa Honorio Delgado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Miraflores, Perú.

Sobre este tema, cuando se habla de diseño, he notado siempre una reacción muy fuerte, como si tratase de forzar una idea de pensar o de ir en contra de la ciencia. Baruch Spinoza, es uno de los filósofos más interesantes, tiene un concepto que ha ayudado mucho a entender una serie de cosas, es un concepto heredado de Aristóteles y Maimónides, pero modificado por él, es la idea de «sustancia». Para Spinoza, la sustancia «es causa en sí», porque da lugar u origina una serie de cosas a través del tiempo; otra definición es que además de ser causa de sí misma, es «eterna e infinita», porque cuando A origina o causa B, entonces limita a B en el tiempo –ya que su existencia inicia desde que es causada– y también en el espacio, pues A tiene mucho más amplitud que B. Para él, la sustancia es infinita en el tiempo y en el espacio (eterna e infinita), y además unía la sustancia con Dios y con la naturaleza, para él esto era el concepto de dios¹.

Con estas ideas se le ha considerado a Spinoza «panteísta», lo cual es errado, como él explica en una de sus cartas², él divide a la naturaleza en *natura naturans* (naturaleza naturante), que da origen a todas las cosas, y *naturaleza naturata* (naturaleza naturada), es decir, las cosas que se van produciendo en el universo y van evolucionando a través del tiempo, eso es lo naturado: la naturaleza que es eterna e infinita que es naturante.

Existen teorías sobre Dios, como *deísmo*, es decir, Dios es un ser que da lugar a todo lo que está presente en el universo, y deja que el universo vaya por su cuenta, que cumpla con las cosas con las que tiene que cumplir de forma espontánea. Otra interpretación es el *teísmo*, para esta, Dios es un ser muy poderoso, que crea al universo e interviene en este cuando lo considera necesario; la religión católica tiene muchas veces la interpretación teísta. *Panteísmo* es la concepción de que lo único que existe es lo que nosotros podemos apreciar como nuestro universo, y lo que podemos entender empleando nuestra razón o mediante herramientas y nada más; y el *panenteísmo*, que encaja bien con las ideas de Spinoza, se refiere a que las cosas y todo lo que se genera y evoluciona, está en ese todo, que es eterno e infinito; esto se traduce a que todo está en Dios, y esto no se opone a la ciencia.

Otra definición interesante de Spinoza es sobre *atributos*, y se refiere como «lo que la mente humana puede percibir de la esencia de la sustancia». Y de acuerdo con Descartes, él pensaba que había dos atributos infinitos y muy importantes: *la res cogitans* que se refiere a mente, y *la res extensa*, es decir todo lo material. Descartes separaba estos dos atributos, y Spinoza los une, pues para él la mente y lo material están unidos, son parte de una sola cosa, son solo dos aspectos o dos cosas que se perciben de la

1. Profesor Emérito, Profesor Investigador, Titular de la Cátedra de Historia y Filosofía de la Medicina, Profesor de la Escuela de Postgrado “Víctor Alzamora Castro”, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

esencia de la sustancia. *Modos*, es otra concepción de él, que resultan ser afecciones de la sustancia, es decir, al sufrir esta una afección, «sale» un modo, de esta forma «sale» un ser humano, un perrito, una piedra. Einstein encontró equivalencia entre energía y materia, es decir, una unión completa entre estos dos aspectos.

Otro punto muy importante es la información, que según Wiener³, es orden que emerge de un fondo de desorden, esto me hace recordar cuando nuestra abuelita nos hacía sopa de letras, los pequeños fideos de letras eran un caos, y al ir jugando y acomodando las letras aparecía información. Para que se genere esta información, se requiere materia y energía, pero la información no es materia o energía, es algo diferente, un ejemplo bien interesante es, yo puedo gastar la misma cantidad de energía en leer lo siguiente en esta forma:

- «... hace ya más de medio siglo que abandoné Francia, medio siglo es una buena parte de la vida y supone un gran fragmento de historia».
- René Dubos

Con la misma cantidad de energía, voy a leer lo siguiente:

- «... historia de fragmento gran un supone y vida la de parte buena una es siglo medio, Francia abandoné que siglo medio de más ya hace».

Allí se pierde completamente la información: información sintáctica, solo de orden, e información semántica, con significado. Cuando intercambiamos ideas estas tienen información semántica.

He leído dos libros de Fritjof Capra^{4,5}, en el primero es muy equilibrado, pero en el segundo se vuelve adepto a un concepto de Varela y Maturana (Chile), le llaman la «teoría de Santiago», dice: un ser vivo está caracterizado por manejar cognición, y con la cognición pueden poner en marcha autopoiesis. Esto quiere decir que una célula (hasta la más sencilla) tiene cognición, aprovecha materia y energía, y la ordena. El término cognición es usado más frecuentemente por psicólogos, psiquiatras, para referirse a la forma cómo mentes más desarrolladas, con información semántica, interpretan lo que les ocurren y experimentan, y no solo como la

información que funciona en seres vivos primitivos.

Una definición más clara y aceptable de lo que es un ser vivo es la de Von Bertalanffy⁶, con su idea de lo que es sistema. Para él, «sistema» es un conjunto de elementos ordenados en el espacio y en el tiempo, que se relacionan entre sí y con el medio ambiente, y que pueden intercambiar con este, materia y energía. El sistema es cerrado cuando no intercambia materia o energía significativamente, por otro lado los seres vivos son sistemas abiertos, porque sí hay un intercambio de materia y energía con el medio ambiente y con eso se mantiene, ordena y se reproduce.

La información en los seres vivos complejos y avanzados, como los mamíferos, está presente en diversas formas, por ejemplo como información molecular depende de la síntesis de ácidos nucleicos, genes, proteínas, enzimas, anticuerpos, péptidos, sustancias mensajeras, hormonas, y estas moléculas que contiene información van en busca de las estructuras u órganos diana, receptores, antígenos o glándulas endocrinas. Otra información importante es la bioeléctrica, que circula muy rápidamente por las neuronas de acuerdo con un código binario (sí/no), por ejemplo, en el reflejo patelar que es inconsciente (puede suceder aun cuando uno duerme) se produce información y existe una respuesta. La información semántica o simbólica constituye lo que es la mente. Un concepto de mente, descrito por MacLean⁷, es un conjunto de procesos de origen neuronal que deriva en información acompañada de subjetividad —es decir información semántica— y que puede servir o no para tomar decisiones.

La información molecular ocurre sin ser percibida mentalmente, y la información bioeléctrica o neurológica-refleja, si bien es percibida por la mente cuando esta ya ha ocurrido, no necesita ser percibida en el proceso que da lugar a su ocurrencia. Estos tipos de información son sintácticos mas no semánticos, por el contrario, un proceso mental sí es enteramente semántico o con significado.

En seres vivos primitivos, especialmente en seres unicelulares, la información que ocasiona en ellos el intercambio de materia y energía con el medio ambiente para mantener su estabilidad estructural y metabólica, así como para permitir

su reproducción, es obviamente sintáctica más no semántica. Finalmente en la materia sin vida, objetos, moléculas, átomos, partículas subatómicas, está presente la información. Las moléculas están formadas por átomos, los átomos están compuestos por partículas subatómicas como los electrones, protones y neutrones, las partículas subatómicas están formadas por otras subpartículas que son los leptones y los quarks, y el intercambio de información en estas partículas subatómicas es cuantiosa, los sistemas de interacción que poseen son un ejemplo de orden de lo que sucede en el universo.

La idea de Spinoza de un universo eterno e infinito, ya había sido expresada por Nicolás de Cusa en el siglo XV. Giordano Bruno, en el siglo XVI, también habló sobre el infinito y fue condenado a la hoguera, a Nicolás de Cusa no le sucedió esto porque tenía muy buena relación con la iglesia. Esta idea de un universo eterno e infinito está recibiendo soporte científico por astrónomos que hablan de multiversos o múltiples universos (universo infinito) y es encontrado pleno de orden. Einstein describe un grado de sentimiento religioso al que designó con el nombre de religiosidad cósmica y que hace sentir la evolución maravillosa que se manifiesta en la naturaleza y en el mundo del pensamiento.

Sherrington⁸ hace una descripción de lo que Francis Bacon⁹ definía como teología natural:

... that spark of knowledge of God which may be had by light of nature and the consideration of created things; and thus can be fairly held to be divine in respect of its object and natural in respect of its source of information.

... ese chispazo de conocimiento de Dios que puede ser obtenido a la luz de la naturaleza y la consideración de las cosas creadas. Y que por lo tanto, puede ser considerado divino en lo que respecta a su objeto, y natural en lo que respecta a su fuente de información.

Esto es una inspiración para investigación, cuando uno investiga, lo que se hace es ir progresando por infinitésimos, y el encontrar estos infinitésimos nos maravilla porque por pequeño que sea, tiene un orden y una organización maravillosa. Cuando al hacer investigación científica encontramos un hecho

nuevo, nos llenamos de asombro y admiración por el orden maravilloso que existe en todo el universo, pero nunca debemos dejarnos llevar por soberbia y orgullo como sucede con algunos científicos que nos hacen olvidar que lo que se descubre con esfuerzo es siempre un infinitésimo de un todo eterno e infinito.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Spinoza B. *Ethica, ordine geometrico demonstrata*. 1677.
2. Spinoza B. Letter 12 B.d.S. to Lodewijk Meyer, on the nature of the infinite. Translated by Edwin Curley (*Collected Works of Spinoza Vol. I*). Princeton, N.J: Princeton University Press; 1985.
3. Wiener N. *The human use of human being. Cybernetics and society*. New York: Avon Books. A Division of the Heart Corporation; 1967.
4. Capra F. *The Web of Life: A New Scientific Understanding of Living Systems*. New York: Anchor Books, Doubleday; 1996.
5. Capra F. *The Science of Leonardo: Inside the Mind of the Great Genius of the Renaissance*. New York : Knopf Doubleday Publishing Group; 2007.
6. Von Bertalanffy L. The theory of open systems in physics and biology. In: Emery FE, editor. *Systems thinking*. Middlesex, England: Penguin Books Ltd; 1969. p. 70-85.
7. MacLean P. Psychosomatics. In Field J, editor. *Handbook of physiology. Section I: Neurophysiology. Volume III*. Baltimore, Maryland: American Physiological Society. Williams & Wilkins Co.; 1960.
8. Sherrington C. *Man on his Nature*. Cambridge (Eng): Cambridge University Press; 2009.
9. Bacon F. *De augmentis scientiarum, libri V–IX*. 1623.

Correspondencia:

Raúl León-Barúa
Escuela de Postgrado «Víctor Alzamora Castro»,
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Av. Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería, Lima
31, Lima, Perú.
Tel: (511) 3190000
E-mail: rlbmd@ndt-innovations.com

Normas para la publicación de artículos en Interciencia

INTERCIENCIA Revista Científica de la Clínica Internacional®, es una publicación trimestral cuyo objetivo es la difusión de manuscritos sobre temas médico-científicos, tanto en los aspectos clínicos como experimentales. INTERCIENCIA ofrece una versión impresa de distribución gratuita y una versión electrónica *on-line* con contenidos completos de entrada libre en: <http://www.clinicainternacional.com.pe/>

1 CONTENIDO

INTERCIENCIA consta de las siguientes secciones básicas: editorial, artículo original, artículo de revisión, caso clínico, comunicación en breve, perspectivas, crítica de libros, cartas al editor, *in memoriam*.

2 REMISIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos destinados a su publicación se remitirán por correo electrónico a: editorinterciencia@cinternacional.com.pe

3 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

CARACTERÍSTICAS GENERALES

3.1 Los trabajos deben ser inéditos, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas, ni haber sido aceptados para su publicación. En el caso de que

se hayan publicado de forma parcial, por ejemplo como resumen, deberá indicarse en el manuscrito.

3.2 La extensión y número máximo de figuras, tablas y referencias permitidas es:

	Extensión ^a	Figuras	Tablas	Referencias
Artículo originales	32 000	8	6	60
Artículo de revisión	42 000	8	4	100
Caso clínico	22 000	4	2	30
Correspondencia	10 000	0	0	16
Cartas al editor	3 000	0	0	6
Crítica de libros	3 000	1(portada)	0	0

^a La extensión máxima contempla los espacios en blanco entre caracteres, e incluye bibliografía, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.

3.3 Para la redacción de los trabajos, los autores pueden utilizar como guía los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, (<http://www.icmje.org>). El envío de artículos deberá incluir un archivo en Microsoft Word con el texto y tablas del artículo, en letra *Times New Roman* n° 12 a doble espacio, y los distintos archivos con las figuras (un archivo para cada figura, indicando el programa utilizado para su elaboración).

3.4 Los trabajos sometidos a INTERCIENCIA para su publicación, podrán remitirse en español o inglés.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

En los trabajos enviados en inglés, todo el proceso de revisión se realizará en este idioma; posteriormente se traducirán al español para su publicación en los números regulares, reservándose INTERCIENCIA, la posibilidad de publicarlos también en el idioma original. En todo caso, los autores de habla hispana deberán facilitar una versión en español para su publicación.

3.5 Los autores pueden sugerir la sección que consideren más apropiada para valorar su publicación, aunque el Comité Editorial no asume el compromiso de seguir dicha sugerencia.

3.6 Los trabajos se acompañarán de una carta de presentación dirigida al Editor en Jefe de INTERCIENCIA, donde se hará constar la conformidad de todos los autores con los contenidos del manuscrito y los posibles conflictos de intereses. La carta podrá ser remitida por correo electrónico (escaneada) o correo postal.

4 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS: PARTES

El manuscrito constará básicamente de tres partes:

4.1 **Primera parte.** Empezará con el título del trabajo, nombre y apellidos de cada autor, nombre del departamento(s) e institución(es) donde se ha realizado el trabajo, nombre y dirección (de oficina) del autor responsable de la correspondencia, (incluyendo número de fax y correo electrónico de contacto, aunque dicho autor podrá solicitar que estos últimos datos no se publiquen), agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de intereses (o mencionar su inexistencia). La primera parte culminará con el resumen estructurado, palabras clave, y palabras de cabecera (opcional), resumen en inglés, y palabras clave en inglés.

4.2 **Segunda parte.** La segunda parte contendrá el cuerpo del artículo, que se dividirá en apartados, de acuerdo con el siguiente esquema:

Artículo original: Introducción, Pacientes (o Sujetos o Materiales) y métodos, Resultados y Discusión.

Artículo de revisión: Introducción, Contenido (con los subtítulos que el autor crea conveniente) y Conclusiones.

Casos clínicos: Introducción, Caso/s clínico/s y Discusión.

La segunda parte finalizará con las Referencias (bibliografía), y los pies de las figuras.

4.3 **Tercera Parte.** En la tercera y última parte del manuscrito se incluirán las tablas, cada una de ellas en una hoja aparte o separada por un salto de página. Cada tabla irá encabezada por su título y finalizará con su pie correspondiente (si existe).

Las figuras siempre se presentarán aparte, cada una en un archivo.

5 PRESENTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS: ESTRUCTURA DEL TEXTO

5.1 **Resumen.** Debe tener una extensión máxima de 250 palabras, y estructurarse para los casos de trabajos originales y revisiones, de acuerdo con el siguiente esquema:

Artículo original: Introducción, Objetivo, Pacientes (o Sujetos o Materiales) y Métodos, Resultados y Conclusiones.

Artículo de revisión: Introducción, Objetivo, Desarrollo y Conclusiones.

Casos clínicos: Deben ser no estructurados, en texto corrido, no incluir introducción, reporte del caso, ni conclusiones.

5.2 **Palabras clave.** Se incluirán por lo menos tres palabras claves en castellano e inglés, ordenadas alfabéticamente y separadas por un punto, que deben permitir la clasificación e identificación de los contenidos del manuscrito. Se utilizarán preferentemente los términos incluidos en la lista del *Medical Subject Headings* de *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)

5.3 **Palabras de cabecera.** Corresponde a una frase breve (dos o tres palabras) que aparece en el margen superior derecho del artículo impreso.

5.4 **Desarrollo del manuscrito.** Recomendamos revisar la información brindada en el siguiente enlace: http://www.icmje.org/manuscript_1prepare.html

- a) **Introducción/objetivo:** Debe exponer claramente los antecedentes y el objetivo del trabajo, así como resumir las razones que han motivado su realización.
- b) **Métodos:** En esta sección se debe incluir solo la información que estuvo disponible en el plan o protocolo del estudio que está siendo redactado. Toda la información obtenida durante el estudio debe estar en los resultados.
- c) **Resultados:** Deben describirse únicamente los datos más relevantes y no repetirlos en el texto si ya se han mostrado mediante tablas o figuras.

Selección y descripción de los participantes. Describir claramente si se trata de un estudio observacional o hay participantes bajo experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluyendo controles), incluir los criterios de elegibilidad y criterios de exclusión y una descripción de la procedencia de la población. Se debe siempre explicar, cómo el uso de variables como edad y género, son objeto de la investigación; por ejemplo, por qué solo participantes de ciertas edades fueron incluidos en el estudio, o por qué las mujeres fueron excluidas. Lo principal es dejar en claro cómo y por qué, un estudio fue realizado de una forma en particular.

Información técnica. Identificar los métodos, equipos (nombre del fabricante y su dirección entre paréntesis) y procedimientos, lo suficiente como para permitir a otros reproducir los resultados; dar las referencias de métodos establecidos, incluyendo métodos estadísticos; describir métodos nuevos que han sido sustancialmente modificados, dar las razones por las cuales estos han sido utilizados y evaluar sus limitaciones. Identificar con precisión todas las medicinas y químicos usados, incluyendo su nombre genérico, dosis y ruta de administración.

Los autores que envían manuscritos de revisión deberían incluir una sección describiendo los métodos usados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar la información. Estos métodos deberían también ser mencionados en el resumen.

Estadística. Describir los métodos con suficiente detalle como para que un lector entrenado con acceso a los datos originales pueda verificar los resultados reportados. En la medida de lo posible, cuantificar los resultados y presentarlos con apropiados indicadores de medida de error o incertidumbre (como el intervalo de confianza). No presentar solamente pruebas de

hipótesis estadísticas, como el valor de P. Definir los términos estadísticos, abreviaciones y demás símbolos, especificar qué *software* se ha usado.

- d) **Discusión:** Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio. No deben discutirse datos que no se hayan descrito en los resultados. Se considera de especial interés la discusión de estudios previos publicados en español y en especial en el Perú. Las conclusiones deben incluirse en este apartado, salvo en las Revisiones.

- e) **Referencias:** Deben estar actualizadas. Se identificarán en el texto mediante números arábigos en superíndice y se enumerarán correlativamente por orden de aparición, describiéndose en la hoja correspondiente según el formato de referencia adoptado por el *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org>). El año de publicación se situará inmediatamente después del título abreviado de la revista. Si una referencia se halla pendiente de publicación deberá describirse como [*in press*], siendo responsabilidad de los autores la veracidad de esta. Los títulos de las revistas se abreviarán según las recomendaciones de la *List of Journals Indexed in Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). No es admisible la referencia de comunicaciones personales. Ejemplos de referencias se ofrecen en la dirección web del *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References*: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

- f) **Tablas:** Se presentarán en formato de texto, nunca como una figura incrustada en el documento. Cada tabla se presentará separada por un salto de página, indicando claramente su numeración (en números arábigos) correlativa según la aparición en el texto. El pie de tabla detallará el significado de las abreviaturas que aparezcan en ella, así como las llamadas, señaladas correlativamente con una letra en superíndice (p. ej. a, b). Si el autor propone una tabla obtenida de otra publicación, debe tener el correspondiente permiso

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

y acompañarlo. Las secciones de Correspondencia, Cartas al Editor y Crítica de Libros no contendrán tablas, salvo con permiso expreso del Comité Editorial.

- g) Figuras: Para las fotografías (digitalizadas) el mejor formato es TIFF, con resolución de 300 ppp para un tamaño de imagen de 8,5 cm de ancho (y proporciones inversas equivalentes, es decir, 150 ppp para una anchura de imagen de 17 cm, etc.). Independientemente del programa con que se hayan elaborado, las figuras (especialmente gráficos) deben permitir su posterior tratamiento y manipulación informática por parte de la editorial, por lo que nunca deberán incrustarse en un documento sin el vínculo con el programa que las ha creado. Las letras, números y símbolos que aparezcan en las figuras deben ser claros y uniformes, y de tamaño suficiente para que la reducción de la figura no conlleve su ilegibilidad. Las figuras se enumerarán correlativamente en números arábigos según la aparición en el texto. Si el autor propone una figura obtenida de otra publicación debe tener el correspondiente permiso y acompañarlo.

Los pies de figura se incluirán con el artículo, nunca formando parte de la misma figura. Las secciones de Correspondencia y Cartas al Director nunca contendrán figuras, salvo con permiso expreso del Comité Editorial.

- h) Uso de medidas: Las medidas para la altura, peso y volumen deben ser reportadas en unidades métricas (metro, kilogramo o litro), la temperatura debe estar en grados Celsius. La presión arterial debe estar en milímetros de mercurio. La información de los reportes de laboratorio se debe basar en el Sistema Internacional de Unidades. El Sistema Legal de Unidades de Medida del Perú (SLUMP), por Ley 23560 del 31 de diciembre de 1982, entró en vigencia a partir del 31 de marzo de 1983.
- i) Abreviaturas y símbolos: Deben usarse solamente abreviaturas estándares, ya que de lo contrario puede resultar extremadamente confuso para el lector. Debe evitarse el uso de abreviaturas en el título del trabajo y minimizar al máximo su aparición en el resumen. Las abreviaturas utilizadas por el autor deben definirse y describirse en el texto la primera vez que se mencionen.

6 PROCESO DEL MANUSCRITO

Los manuscritos se registrarán con un código de referencia que será comunicado al autor responsable de la correspondencia al inicio del proceso de sometimiento, a partir del cual se podrá obtener información sobre el estado del proceso de revisión, que sigue las siguientes fases:

6.1 Revisión editorial. Se remite el trabajo al Comité Editorial, que lo revisa y decide si se somete a revisión externa.

6.2 Revisión externa o por pares (*peer review*). Se remiten a revisión externa todos los manuscritos aceptados en primera instancia por el Comité Editorial. Los manuscritos se remiten al menos a dos revisores considerados como expertos por INTERCIENCIA. La elección de los revisores para cada trabajo se realiza atendiendo al contenido del manuscrito. Dependiendo de los contenidos del manuscrito podrán solicitarse evaluaciones técnicas, estadísticas y farmacológicas, cuando los trabajos se refieran a ensayos clínicos y utilización de fármacos.

6.3 Aceptación o rechazo del manuscrito. A través de los informes realizados por los revisores, el Comité Editorial establece la decisión de publicar o no el trabajo, pudiendo solicitar a los autores la aclaración de algunos puntos o la modificación de diferentes aspectos del manuscrito. En este caso, el autor cuenta con un plazo máximo de dos meses para remitir una nueva versión con los cambios propuestos; pasado dicho término, si no se ha recibido una nueva versión, la editorial considerará retirado el artículo. Asimismo, el Comité Editorial puede proponer la aceptación del trabajo en un apartado distinto al propuesto por los autores.

6.4 Revisión editorial. El Comité Editorial revisa los aspectos formales del trabajo, descritos en estas normas. Un manuscrito puede ser devuelto a sus autores por incumplimiento de las normas para la publicación. La exclusión o rechazo de un trabajo no implica forzosamente que no presente suficiente calidad, sino que quizá su temática no se ajusta al ámbito de la publicación.

6.5 Revisión tras aceptación del trabajo. Una vez aceptados los trabajos, los manuscritos se someten a una

corrección morfolingüística y de estilo. Los autores podrán comprobar los cambios realizados por el corrector de estilo al recibir las galeradas.

6.6 Galeradas o revisión de trabajos justo antes de la impresión. La editorial remitirá al autor responsable de la correspondencia, las galeradas del trabajo para su revisión previamente a su publicación. Dicha revisión debe realizarse en cinco días naturales como máximo, puesto que la demora en la devolución de galeradas puede retrasar la publicación del artículo. No se admiten modificaciones en la estructura de los trabajos ya aceptados, pueden aprobar dichos cambios o sugerir modificaciones.

6.7 Separatas. La editorial remitirá a cada uno de los autores que haya facilitado su correo electrónico una copia digital en PDF de cada trabajo. El autor puede solicitar, asumiendo su coste económico, la impresión de separatas en el momento de la recepción de las galeradas.

7 RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Todas las investigaciones y los artículos de ellas derivados, deberán haberse ajustado a lo que indica la ley.

7.1 Consentimiento informado. Los artículos basados en investigaciones sobre seres humanos deben registrarse por los principios acordados en la Declaración de Helsinki. Si de un artículo puede denotarse la identidad de un paciente o si pretende publicarse una fotografía de este, deberá presentarse a la editorial su consentimiento informado o, en caso de ser menor, el consentimiento de sus padres o tutores.

7.2 Conflicto de interés. En caso de existir conflictos de intereses, haber recibido patrocinio o fondos para la realización de un estudio, deberán manifestarse siempre.

7.3 Experimentación con animales. En caso del uso de animales para experimentación y otros fines científicos, deberá facilitarse la declaración del cumplimiento de la ley nacional vigente.

7.4 Confidencialidad. Durante el proceso de revisión externa, INTERCIENCIA garantiza la confidencialidad del trabajo.

7.5 Ensayos clínicos. INTERCIENCIA se halla sujeta a las condiciones definidas por la Declaración de Helsinki de 1975 y sus ulteriores enmiendas

(<http://www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf>) y, también desarrolladas en el párrafo III.J. de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org>). Para la publicación de ensayos clínicos, debe remitirse una copia de la aprobación de las autoridades sanitarias de los países en los que se desarrolla la investigación experimental.

8 TRASPASO DE DERECHOS (COPYRIGHT)

INTERCIENCIA adquiere todos los derechos de los trabajos publicados, que comprenden la distribución y reproducción de estos. Para ello, todos y cada uno de los autores de los manuscritos deben transferir, necesariamente por fax o correo postal dichos derechos a INTERCIENCIA una vez registrado el trabajo.

9 CUANDO REMITA UN MANUSCRITO A INTERCIENCIA, RECUERDE:

Leer atentamente las normas para publicación de artículos y comprobar que su manuscrito satisface todos los requisitos. Un manuscrito puede ser devuelto a sus autores por incumplimiento de las normas de publicación.

- Remítalo por correo electrónico a: editorinterciencia@cinternacional.com.pe
- El resumen debe estar estructurado y contener un máximo de 250 palabras.
- Incluya al menos 3 palabras clave.
- El artículo debe ceñirse a la extensión y al número máximo señalado de figuras, citas y referencias bibliográficas.
- Las referencias deben cumplir estrictamente las normas de publicación.
- Verifique responsabilidades éticas y no olvide declarar la existencia o inexistencia de conflictos de interés.
- Especifique los datos de cada uno de los autores.
- Transferir los derechos a INTERCIENCIA.

PORQUE NUESTROS PACIENTES
**SON PRIMERO,
CRECEMOS**
PARA DARTE MEJOR ATENCIÓN



Presentamos la **nueva sede ambulatoria**
de **Clínica Internacional** en **San Borja**

- Atención ambulatoria y Cirugía de día
- Moderno Centro Endoscópico
- Lo último en tecnología en todas sus especialidades
- Servicio de primera calidad

Renovamos nuestra web:

www.clinicainternacional.com.pe

Av. Guardia Civil 421-433, San Borja (al costado de nuestra Sede Hospitalaria)

 **Clínica
Internacional**
Nuestros pacientes primero