

ISSN 0304-4858 | e-ISSN: 2173-2302

Gaceta Médica de Bilbao

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Información para profesionales sanitarios
Official Journal of the Bilbao Academy of Medical Sciences. Information for health professionals.
Bilboko Mediku Zientzien Akademiaren aldizkari ofiziala. Osasun langileentzako informazioa.

Vol. 116, No. 4. Octubre-Diciembre 2019
Vol. 116, No. 4. October-December 2019
116. Libur. 4. Zenb. 2019ko Urria-Abendua

Publicación incluida en:
SCOPUS, Scimago Journal &
Country Rank (SJR), NLM
(NLMUID 7505493), Excerpta
Medica Data Base (EMBASE),
Google Scholar, DIALNET,
Latindex, Inguma

Euskaraz dagoen lehen
aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas
médicas de España.
Fundada en 1894



www.acmbilbao.org



www.gacetamedicabilbao.eus



Algunas cosas
no se eligen.

**Asegurar tu salud
con la mayor red
sanitaria,
sí**



ELIGE DÓNDE

La mayor red de centros propios de Euskadi y todas las clínicas concertadas.



ELIGE CUÁNDO

Sin listas de espera.
Servicio integral, ágil y rápido.



ELIGE AHORRAR

15% de descuento si contratas antes del 31 de diciembre de 2018.

Sin copagos (excepto psicoterapia).

Tu seguro médico desde 47,20 €/mes



Tu seguro médico

GACETA MÉDICA DE BILBAO



125 *urte / años*
1895-2020

BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA

ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Director

Ricardo Franco Vicario

Jefe de redacción

Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de redacción

María Elena Suárez González

Consejo de redacción

Carmelo Aguirre
Carmen de la Hoz
Fco. Javier Goldaracena
José Manuel Llamazares
Teresa Morera Herreras
Juan José Zarranz Imirizaldu

Ángel Barturen
M.^a Carmen N. Espinosa Furlong
Adrián Hugo Llorente
Arsenio Martínez Álvarez
Guillermo Quindós Andrés

Jacinto Bátiz Cantera
Juan I. Goiria Ormazabal
Juan Carlos Ibáñez de Maeztu
Gabriel Martínez Compadre
Alfredo Rodríguez Antigüedad

Junta de Gobierno (ACMB)

Presidente

Ricardo Franco Vicario

Vicepresidente Biología

Fernando Hernando

Vicepresidente Farmacia

Antonio del Barrio Linares

Vicepresidente Medicina

Agustín Martínez Ibargüen

Vicepresidente Odontología

Julián Aguirrezabal Iñarritu

Vicepresidente Veterinaria

Francisco L. Dehesa Santisteban

Secretario general

Gorka Pérez-Yarza Pérez-Irazabal

Secretario de actas

Miguel Ángel Ulibarrena Sainz

Bibliotecario

Eduardo Areitio

Tesorero

Víctor Echenagusia Capelastegui

Jefe de redacción

Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de redacción

Elena Suárez González

Vocales

M.^a Luisa Arteagoitia González

Beatriz Astigarraga Aguirre

Juan Carlos Coto Fernández

Juan Gondra del Río

Miren Agurtzane Ortiz Jauregui

Ángel Pastor Rodríguez

Mikel Sánchez Fernández

Elixabete Undabeitia P. de Mezquia

Expresidentes

Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Juan José Zarranz Imirizaldu

Contacto

© Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.
C/ Lersundi 9, 5.º. C. P. 48009 Bilbao. Bizkaia. España. Tel.: +(34) 94 423 37 68.

Web: www.acmbilbao.org. E-mail: academia@acmbilbao.org

Envío de artículos a Gaceta Médica de Bilbao: gacetamedica@acmbilbao.org
Web de la Gaceta Médica de Bilbao y normas de publicación: <http://www.gacetamedicabilbao.eus>

Comité editorial internacional

Anestesia y Reanimación

Juan Heberto Muñoz, D. F. México

Cardiología

Carlos Morillo, Canadá

Ciencias de la Alimentación

Flaminio Fidanza, Perugia, Italia

Cirugía Digestiva-Oncología

Xavier de Aretxabala, Santiago, Chile

Cirugía Vascul y Angiología

Gregorio Sicard, Washington, EE. UU.

Economía de la Salud

Victor Montori, Mayo Clinic, EE. UU.

Farmacología Clínica

Patrick du Souich, Montreal, Canadá

Gastroenterología

Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

Hematología

Alejandro Majlis, Santiago, Chile

Hipertensión

Antonio Méndez Durán, CDMX, México

Medicina Interna

Salvador Álvarez, Mayo Clinic, EE. UU.

Medicina del Trabajo

Pierre Brochard, Burdeos, Francia

Nefrología

Ricardo Correa-Rotter, D. F. México

Neurología

F. Barinagarrementeria, México

Odontología

Enrique Bimstein, U. Florida, EE. UU.

Odontología Pediátrica

Ana B. Fucks, Univ. of Hadassa, Israel

Psiquiatría

Manuel Trujillo, Nueva York, EE. UU.

Radiodiagnóstico

Ramiro Hdez., Ann Ridor, EE. UU.

Virología

Luc Montaigner, París, Francia

Comité editorial (presidentes de las secciones)

Alergología

Pedro Gamboa

Análisis Clínicos

Mikel Longa

Anestesia y Reanimación

Alberto Martínez Ruiz

Biología

Nieves Zabala

Cardiología

Andrés Bodegas

Ciencias de la Alimentación

Javier Aranceta

Cirugía General-Laparoscopia

Carlos Pérez

Cirugía Plástica

Francisco J. García Bernal

Cirugía Vascul y Angiología

Ángel Barba

Comunicación Sanitaria

Álvaro Ortega Altuna

Cuidados Paliativos

Jacinto Bátiz

Dolor (Tratamiento del)

María Luisa Franco

Economía de la Salud

Joseba Vidorreta

Educación Médica

Jesús Manuel Morán

Endocrinología

Amelia Oleaga (SEDYNE)

Estudiantes de Medicina

Iñigo Arroyo

Euskera

Alberto Loizate

Farmacia

Juan del Arco

Gastroenterología

Maite Bravo (Gastro. Vizcaína)

Geriatría

Arantza Pérez Rodrigo

Ginecología y Obstetricia

Álvaro Gorostiaga

Hematología

José Antonio Márquez

Historia ciencias de la salud

Enrique Aramburu

Jóvenes y MIR

Adrián H. Llorente

Medicina del Trabajo

Juan Ignacio Goiria

Medicina Deportiva

José Antonio Lekue

Medicina Familiar

Jesús Merino Chaves

Medicina Física y Rehab.

Eva Lomas

Medicina Interna

Ricardo Franco Vicario

Medicina Legal y Forense

Francisco Etxeberria

Médico-Taurina

José Luis Martínez Bourio

Nefrología-Hipertensión

Rosa Inés Muñoz González

Neumología

Isabel Urrutia

Neurofisiología

Silvia Taramundi

Neurología

Juan José Zarranz Imirizaldu

Odontología

Alberto Anta

Oftalmología

Juan Durán

Oncología Médica

Guillermo López Vivanco

Otorrinolaringología

Carlos Saga (SVORL)

Pacientes

Juan José Rodríguez

Pediatría

Jesús Rodríguez

Psicosomática

Isabel Usobiaga

Psiquiatría

Fernando Marquín Bascones

Radiología/Diag. por la Imagen

Arsenio Martínez Álvarez

Relaciones Institucionales

Juan I. Goiria

Reproducción Asistida

Koldo Carbonero

Reumatología

Olaia Fernández Berrizbeitia

Salud Laboral

Alfonso Apellaniz

Salud Pública

Enrique Peiró (Socinorte)

Salud y Medio Ambiente

Enrique García Gómez

Toxicomanías

Javier Ogando

Traumatología

Eduardo Álvarez Irusteta

Urgencias

Patricia Martínez

Urología

Ander Astobieta

Vacunas y Antimicrobianos

Lucila Madariaga

Valoración del daño corporal

Alberto Pascual Izaola

Veterinaria

Ramón A. Juste

SUMARIO CONTENTS AURKIBIDEA

Gaceta Médica de Bilbao



125 urte / años
1895-2020
BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Volumen 116. Número 4. Octubre-Diciembre 2019

Volume 116. Number 4. October-December 2019

116. Liburukia. 4. Zenbakia. 2019ko Urria-Abendua

Original / Original article / Originala

A systematic analysis of the patients with anemia in a university clinic

Un análisis sistemático de los pacientes con anemia en una clínica universitaria

Unibertsitateko klinikako anemiarekiko pazienteen analisi sistematikoa

Duman Tuba-T, Aktas Gulali, M-Atak Burcin, Kocak M-Zahid, Savli Haluk. 151

Validez, confiabilidad y baremación para medir la auto-percepción del estrés académico de estudiantes universitarios

Validity, reliability and scale to measure the self-perception of academic stress of university students

Balioetasuna, fidagarritasuna eta unibertsitateko ikasleko estres akademikoaren auto-hautematea neurtzeko baremazioa

Canqui-Flores Bernabé, Mendoza-Mollocondo Charles-Ignacio, Torres-Cruz Fred, Fuentes-López José, Gómez-Campos Rossana, Viveros-Flores Antonio, Rivera-Portugal Margot, Cossío-Bolaños Marco 158

Revisión / Review / Berrikuspen

Nisina (N 234), aditivo utilizado como conservante en alimentos

Nisin (N 234), additive used as a food preservative

Nisina (234 N-a), elikagaietako kontserbagarri bezala erabilitako gehigarria

Sánchez-Martín María-Almudena, Salgado-Calvo María-Tránsito, San-Miguel-Hernández Ángel, Pachón-Julián Jesús, Rodríguez-Barbero Emilio, Pastor-Martín María-Rosario, Cabrero-Lobato Patricia 166

Urticaria crónica y factores psicosociales: reconocimiento, diagnóstico y manejo

Chronic urticaria and psychosocial factors: recognition, diagnosis and management

Urtikaria kroniko eta factorea psikosozialak: aitortza, diagnostikoa eta kudeaketa

Jáuregui Ignacio, Segurola Aritza, Seras Yolanda, Sánchez-de-Vicente Javier, Martínez-Antón María-Dolores, Irazábal Begoña, Gamboa Pedro-M 174

Nota clínica / Clinical note / Ohar klinikoa

Manejo anestésico en la neurofibromatosis tipo 1: a propósito de un caso

Anesthetic management in neurofibromatosis type 1: a case report

Tipoa 1 neurofibromatosis-eko erabilera anestesikoa: kasuari buruz

Martínez-Juste José-Félix, Olagorta-García Silvia, Altemir-Trallero Jara 181

Enfermedad de Scheuermann

Scheuermann's disease

Scheuermann-en Gaixotasuna

Ulloa-Bahamonde Lucas, Lago-Souto Ramón, Zárata-Oñate Carmen, Alberdi-Alkorta Julen, Delgado-Yáñez Araitx, Barandiaran-Abaroa Danele, Iturralde-Iriso Jesús 185

Nota histórica / Historic note / Ohar historikoa

El tratamiento de la sífilis a través de una farmacia rural de Bizkaia (1888-1921)

Syphilis treatment in a rural pharmacy of Bizkaia (1888-1921)

Sifilaren tratamendua Bizkaiko herri-botika baten bidez (1888-1921)

Aramburu-Araluce Enrique, Aramburu-Carmona Inés, Gondra-Rezola Juan, Gomis-Blanco Alberto. 189

Invitación al 125.º aniversario de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Invitation to the 125th anniversary of the Academy of Medical Sciences of Bilbao

125erako gonbidapena Medikuak Bilboko Zientzia-Akademiaren urteurrena

Ricardo Franco Vicario 198



Sala de Prensa online

inicio quienes somos servicios clientes trabaja con nosotros nota 2.0 contacto

Comunicación Sanitaria

Especialistas

en comunicación sanitaria y en la difusión de congresos de ciencias de la salud desde 1996

más información

Comunicación Sanitaria

amplia especialización

Comunicación en Congresos

más de 100 gestionados

Comunicación de Crisis

pautas de gestión

Formación de Portavoces

expertos en comunicar

Gabinete de Prensa

gestión de medios

Creación de Líderes

de opinión / referentes

Consultoría Estratégica

de comunicación

Oficinas centrales. Plaza de San José 3, 1.º dcha. 48009 Bilbao (Bizkaia). Tel.: (+34) 94 423 48 25.

E-mail: info@docorcomunicacion.com. Web: <http://www.docorcomunicacion.com>

Bilbao | Madrid | Vitoria-Gasteiz | México | Brasil



A systematic analysis of the patients with anemia in a university clinic

Duman Tuba-T, Aktas Gulali, M-Atak Burcin, Kocak M-Zahid, Savli Haluk

Abant Izzet Baysal University Hospital, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey

Received on February 18, 2019; accepted on October 6, 2019

KEYWORDS

Anemia etiology.
iron deficiency anemia.
MCV.
RDW.
Transferrin saturation.

Abstract :

Objectives. In this retrospective study, we aimed to present etiologies of anemia in patients treated in internal medicine clinic.

Methods. Anemia patients' characteristics and laboratory parameters were obtained from patients' files and database of our clinic. Patients were divided into two groups; iron deficiency anemia and mixed or other causes of anemia groups.

Results. Common anemia etiology in iron deficiency anemia group were gastrointestinal loss (42%), menstrual loss (45%), and in mixed or other causes of anemia group were malabsorption (37.3%), nutritional insufficiency (17.6%). Hb level was significantly and positively correlated with RBC, Htc, MCV, serum iron, transferrin saturation and negatively correlated with RDW in iron deficiency anemia group. Hb level was significantly and positively correlated with RBC, Htc, WBC and negatively correlated with RDW in mixed or other causes of anemia group. Neither of ferritin, PLT, vitamin B₁₂ and folate levels were correlated with Hb level in study population.

Conclusions. We suggest that transferrin saturation and serum iron are more valuable than serum ferritin level in determination of the iron deficiency anemia. In addition, MCV, RBC and RDW could be useful in differentiating of sole iron deficiency anemia from mixed or other causes of anemias.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Etiología de la anemia.
Anemia por deficiencia de hierro.
MCV.
RDW.

Un análisis sistemático de los pacientes con anemia en una clínica universitaria

Resumen:

Objetivos. En este estudio retrospectivo, el objetivo fue presentar las etiologías de la anemia en pacientes tratados en el servicio de Medicina Interna.

Métodos. Las características de los pacientes con anemia y los parámetros de laboratorio empleados se obtuvieron de los archivos de pacientes y de la base de datos de nuestra clínica.

Saturación de transferrina.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos; anemia por deficiencia de hierro y por causas mixtas, y grupos de otras causas de anemia.

Resultados. la etiología común de la anemia en el grupo con anemia por deficiencia de hierro fue la pérdida gastrointestinal (42%), la pérdida menstrual (45%) y en el grupo mixto u otras causas de anemia la malabsorción (37.3%), la insuficiencia nutricional (17.6%). El nivel de Hb se correlacionó de manera significativa y positiva con RBC, Htc, MCV, hierro sérico, saturación de transferrina y se correlacionó negativamente con RDW en el grupo de anemia por deficiencia de hierro. El nivel de Hb se correlacionó de manera significativa y positiva con RBC, Htc, WBC y se correlacionó negativamente con RDW en un grupo mixto u otras causas de anemia. Ninguno de los niveles de ferritina, PLT, vitamina B₁₂ y folato se correlacionaron con el nivel de Hb en la población del estudio.

Conclusiones. Sugerimos que la saturación de transferrina y el hierro sérico son más útiles que el nivel de ferritina sérica en la determinación de la anemia por deficiencia de hierro. Además, MCV, RBC y RDW podrían ser útiles para diferenciar la anemia por deficiencia de hierro única de causas mixtas u otras de anemias.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Introduction

Decrease in hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc) and erythrocyte concentration below reference values is considered as anemia¹. One of every four of world's population is diagnosed with anemia in a period of their life²⁻⁵. Since anemia may cause functional impairment, fall, injuries and reduced quality of life, it is considered as a mendable contributor of all-cause mortality in geriatric population^{6,7}.

Hemoglobin is assigned in the oxygen supplementation of the body. Reduction in hemoglobin or in red cell mass may lead to anemia. Causes of anemia include; acute and chronic hemorrhage, deprived nutrition, decreased erythrocyte life span, mutations in hemoglobin genes, infection and chronic inflammatory processes that alter iron metabolism. The most common cause of anemia is iron deficiency anemia. Anemia is more frequent in pediatric age, advanced age, women and subjects with chronic conditions.

Anemia is classified as either acute or chronic depending on the duration of onset. Hemorrhage from trauma, vascular rupture, acute gastrointestinal blood loss, genitourinary bleeding, aplastic crisis in hemoglobinopathies and microangiopathic hemolytic anemia are the main causes of acute anemia⁸⁻¹⁰. Increased destruction (i. e. hemolytic anemia) or decreased production (i.e. iron deficiency anemia, megaloblastic anemia) of erythrocytes cause chronic anemia. The most common cause of chronic anemia is iron deficiency^{2,9,11}. Iron deficiency develops either with insufficient intake or increased loss of iron. Anemia develops eventually in cases with low oral iron intake along with normal amount of iron loss and in cases with increased iron loss along without increased amount of oral iron intake. While iron deficiency anemia is associated with microcytosis, certain anemia types, such as, vitamin B₁₂ deficiency are associated with macrocytic anemia.

History of patients with anemia should include hematemesis, hemoptysis, hematuria, hematochezia, and melena, menstruation in women, recent interventions or

surgery, dietary habits and medications that could be related with anemia; such as, acetyl salicylate, non-steroidal anti-inflammatory drugs, phenytoin, sulfa containing drugs, and chemotherapeutics^{2,9,11}. Although chronic anemia is not associated with alerting symptoms, hypotension, tachycardia, and tachypnea may be present in acute anemia^{12,13}. Main determinants of the manifestation of anemia are severity of the anemia, age of the patient and comorbidities that accompany to anemia⁸.

In this retrospective study, we aimed to present etiologies of anemia in patients treated in internal medicine clinic of Abant İzzet Baysal University Hospital, as well as, age, gender distribution, comorbidities, clinical findings, established diagnosis and treatment of the cases with anemia.

Methods

Study Design

In this study, we enrolled the patients with anemia that admitted to our outpatient internal medicine clinic between May 2017 and April 2018. These patients include both the patients whom were referred to our clinic from other clinics for establishing the cause of anemia and the patients incidentally defined as anemic while they were admitted to our clinic for another complaint. Exclusion criteria were age younger than 18 years and pregnant women. Anemic subjects that received any treatment or transfusion for anemia before admission to our clinic were also excluded.

Patients were grouped into two as follows; subjects with iron deficiency anemia and subjects with mixed or with other causes of anemia.

Age, gender, systolic and diastolic blood pressure, drug usage, comorbidities, presence of hepatosplenomegaly, characteristics of menstrual cycles and presence of menopause in women, endoscopic diagnoses (if present), presence of fecal occult blood or hematuria were obtained

from patients' files and database of our clinic. Underlying cause of anemia etiologies were noted.

Result of peripheral blood smear, celiac disease markers were also recorded. White blood cell count (WBC), erythrocyte count (RBC), hemoglobin (Hb), Hematocrit (Htc), mean erythrocyte volume (MCV), erythrocyte distribution width (RDW), platelet count (PLT) in hemogram test results and iron, iron binding capacity, ferritin, transferrin saturation, vitamin B₁₂, folic acid, urea and creatinine levels in serum biochemistry tests results were also obtained and recorded. If present Hb electrophoresis tests were transcribed. The initial test results of hemogram and serum biochemistry at the time of admission before received any treatment were used in the study.

Statistical Analysis

Data was analyzed with SPSS software (SPSS 15.0 for Windows, IBM Co, Chicago, IL, USA). Distribution of variables in study groups were conducted with Kolmogorov-Smirnov test. Variables with normal distribution were compared with independent samples t test and expressed as mean \pm standard deviation. Variables without normal distribution were compared with Mann Whitney U test and expressed as median (interquartile range [IQR]). Categorical variables were conducted with chi-square test and expressed as percentage. Pearson correlation analyze test was used to observe correlation among study parameters. A p value lower than 0.05 was considered as statistically significant.

Results

After applying of the exclusion criteria, a total of 151 subjects; 100 patients in iron deficiency anemia group and 51 patients in mixed or other causes of anemia group, were enrolled to the study. In mixed or other causes of anemia group; 6 (11.8%) had anemia of chronic disease, 8 (15.7%) had vitamin B₁₂ deficiency anemia, 1 (2%) had folic acid deficiency anemia, 2 (3.9%) had thalassemia, 22 (43.1%) had vitamin B₁₂ and iron deficiency anemia, 6 (11.8%) had anemia of chronic disease and iron deficiency, 2 (3.9%) had anemia of chronic disease and vitamin B₁₂ deficiency, 4 (7.8%) had other hematologic causes of anemia.

Age of iron deficiency anemia and mixed or other causes of anemia groups were 46.9 ± 19 years and 53 ± 20.2 years, respectively. The age difference between study groups was not statistically significant ($p=0.08$).

Eighty six of 100 (86%) in iron deficiency anemia group and 41 of 51 (80.4%) in mixed or other causes of anemia group were women. Gender was not statistically different among study groups ($p=0.37$).

Systolic blood pressure ($p=0.66$), diastolic blood pressure ($p=0.58$), WBC ($p=0.57$), Hb ($p=0.81$), Htc ($p=0.44$), PLT ($p=0.11$), folate ($p=0.09$), urea ($p=0.20$) and creatinine ($p=0.53$) levels in iron deficiency anemia group were similar to those in mixed or other causes of anemia group. While MCV of iron deficiency anemia group was 74 ± 9 fL, MCV of mixed or other causes of anemia group was 82 ± 15 fL. The MCV difference between study groups was sta-

tistically significant ($p<0.001$). RBC of iron deficiency anemia and mixed or other causes of anemia groups were $4.2 (0.61) \text{ M/mm}^3$ and $4.1 (1) \text{ M/mm}^3$, respectively ($p=0.02$). RDW of iron deficiency anemia and mixed or other causes of anemia groups were 19.6 (4)% and 17 (4.3)%, respectively ($p=0.001$).

As expected, serum iron (22 (17.5) $\mu\text{g/dL}$ in iron deficiency anemia group vs 40 (43) $\mu\text{g/dL}$, in mixed or other causes of anemia group, $p=0.009$), ferritin (5.7 (5.8) $\mu\text{g/L}$ in iron deficiency anemia group vs 14 (88) $\mu\text{g/L}$, in mixed or other causes of anemia group, $p=0.001$) and transferrin saturation (5 (4) % in iron deficiency anemia group vs 11 (14) % in mixed or other causes of anemia group, $p<0.001$) were significantly lower and total iron binding capacity (421 (75)% in iron deficiency anemia group vs 344 (174) % in mixed or other causes of anemia group, $p<0.001$) was significantly higher in iron deficiency anemia group compared to mixed or other causes of anemia group.

Serum vitamin B₁₂ levels of iron deficiency anemia and mixed or other causes of anemia groups were 346 (191) ng/L and 186 (99) ng/L, respectively ($p<0.001$). Laboratory data of the study population is summarized in table I.

Forty five (45%) patients in iron deficiency anemia and 28 (55%) patients in mixed or other causes of anemia groups have comorbidities, such as, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, thyroid conditions, malignancy and inflammatory bowel diseases ($p=0.25$).

In iron deficiency anemia group, 4 (4%) were on antiaggregant, 6 (6%) were on anticoagulant, 3 (3%) were on non-steroidal anti-inflammatory drug, 2 (2%) were on antiaggregant and anticoagulant treatment, while 85 (85%) had no drug usage. In mixed or other causes of anemia group 2 (3.9%) were on antiaggregant, 1 (2%) were on anticoagulant, 1 (2%) were on non-steroidal anti-inflammatory drug, 1 (2%) were on antiaggregant and anticoagulant treatment, while 46 (90.2%) had no drug usage. Rate of drug usage was not significantly different between study groups ($p=0.84$).

Four (4%) in iron deficiency anemia and 3 (5.9%) in mixed or other causes of anemia group had hepatosplenomegaly ($p=0.60$).

Fecal occult blood was positive in 14 (14%) in iron deficiency anemia and in 5 (9.8%) in mixed or other causes of anemia group ($p=0.46$).

Fourteen (14%) in iron deficiency anemia and none in mixed or other causes of anemia group had hematuria ($p=0.005$).

After establishment of the cause of anemia in our clinic, eighty three (83%) subjects received oral iron supplements, 4 (4%) patients received intravenous iron, 9 (9%) patients received erythrocyte suspension infusion, 2 (2%) patients received oral iron and vitamin B₁₂ and 2 (2%) patients received oral iron and folate supplements in iron deficiency anemia group. Seventeen (33%) received oral iron supplements, 1 (2%) received intravenous iron, 5 (9.8%) received erythrocyte suspension infusion, and 6 (11.8%) received vitamin B₁₂ supplements, 1 (2%)

Table I
General Characteristics and Laboratory Data of Study Population

	Iron deficiency anemia	Mixed or other causes of anemia	p
Women (n, %)	86 (86)	41 (80.4)	0.37
Men (n, %)	14 (14)	10 (19.6)	0.37
Mean \pmSD			
Age (years)	46.88 (19.25)		0.08
MCV (fL)	73.91 (8.88)		<0.001
PLT (k/mm ³)	286630 (83527.85)		0.11
Median (interquartile range)			
Systolic blood pressure (mmHg)	120 (20)		0.66
Diastolic blood pressure (mmHg)	70 (20)		0.58
WBC (k/mm ³)	6.320 (2.4)		0.57
RBC (M/mm ³)	4.21 (0.61)		0.02
Hb (g/dL)	10.3 (1.68)		0.81
Htc (%)	32.15 (4.98)		0.44
RDW (%)	19.55 (3.97)		0.001
Serum iron (μ g/dL)	22 (17.5)		0.009
Total iron binding capacity (μ g/dL)	420.5 (74.75)		<0.001
Ferritin (μ g/L)	5.68 (5.75)		0.001
Transferrin saturation (%)	0.0504 (0.04)		<0.001
Vitamin B ₁₂ (ng/L)	345.5 (190.75)		<0.001
Folate (μ g/L)	6.1 (3.75)		0.09
Urea (mg/dL)	24.5 (15.75)		0.20
Creatinine (mg/dL)	0.7 (0.15)		0.53

received folate supplements and 16 (3.4%) received oral iron plus vitamin B₁₂ supplements in mixed or other causes of anemia group.

Underlying causes of anemia in iron deficiency anemia group include; gastrointestinal loss in 42 (42%), urinary loss in 2 (2%), menstrual loss in 45 (45%), malabsorption in 3 (3%), nutritional insufficiency in 7 (7%) and nose-bleed in 1 (1%). Underlying causes of anemia in mixed or other causes of anemia group include; gastrointestinal loss in 8 (15.7%), menstrual loss in 4 (7.8%), malabsorption in 19 (37.3%), nutritional insufficiency in 9 (17.6%), malignancy in 5 (9.8%) and unidentified in 6 (11.8%).

In correlation analysis, Hb level was significantly and positively correlated with RBC ($r=0.42$, $p<0.001$), Htc ($r=0.92$, $p<0.001$), MCV ($r=0.47$, $p<0.001$), serum iron ($r=0.60$, $p<0.001$), transferrin saturation ($r=0.54$, $p<0.001$), and negatively correlated with RDW ($r=-0.34$, $p=0.001$) in iron deficiency anemia group. Figure 1 shows the correlation between Hb and study parameters in iron deficiency anemia group. On the other hand, Hb level was

significantly and positively correlated with RBC ($r=0.35$, $p=0.01$), Htc ($r=0.90$, $p<0.001$), WBC ($r=0.31$, $p=0.03$), and negatively correlated with RDW ($r=-0.64$, $p<0.001$) in mixed or other causes of anemia group. Figure 2 shows the correlation between Hb and study parameters in mixed or other causes of anemia group. Neither of ferritin, PLT, vitamin B₁₂ and folate levels were correlated with Hb level in study population.

Discussion

Main outcomes of present study are; (1) RDW was negatively correlated with Hb levels in all types of anemia, (2) putting Htc aside, serum iron and transferrin saturation are the most relevant parameters that positively correlated with Hb in iron deficiency anemia, (3) putting Htc aside, WBC and RBC are the most relevant parameters that positively correlated with Hb in mixed or other causes of anemia group, (4) there are no significant difference between anemia groups in terms of gender, age, comorbidities, drug usage and hepatosplenomegaly, and (5)

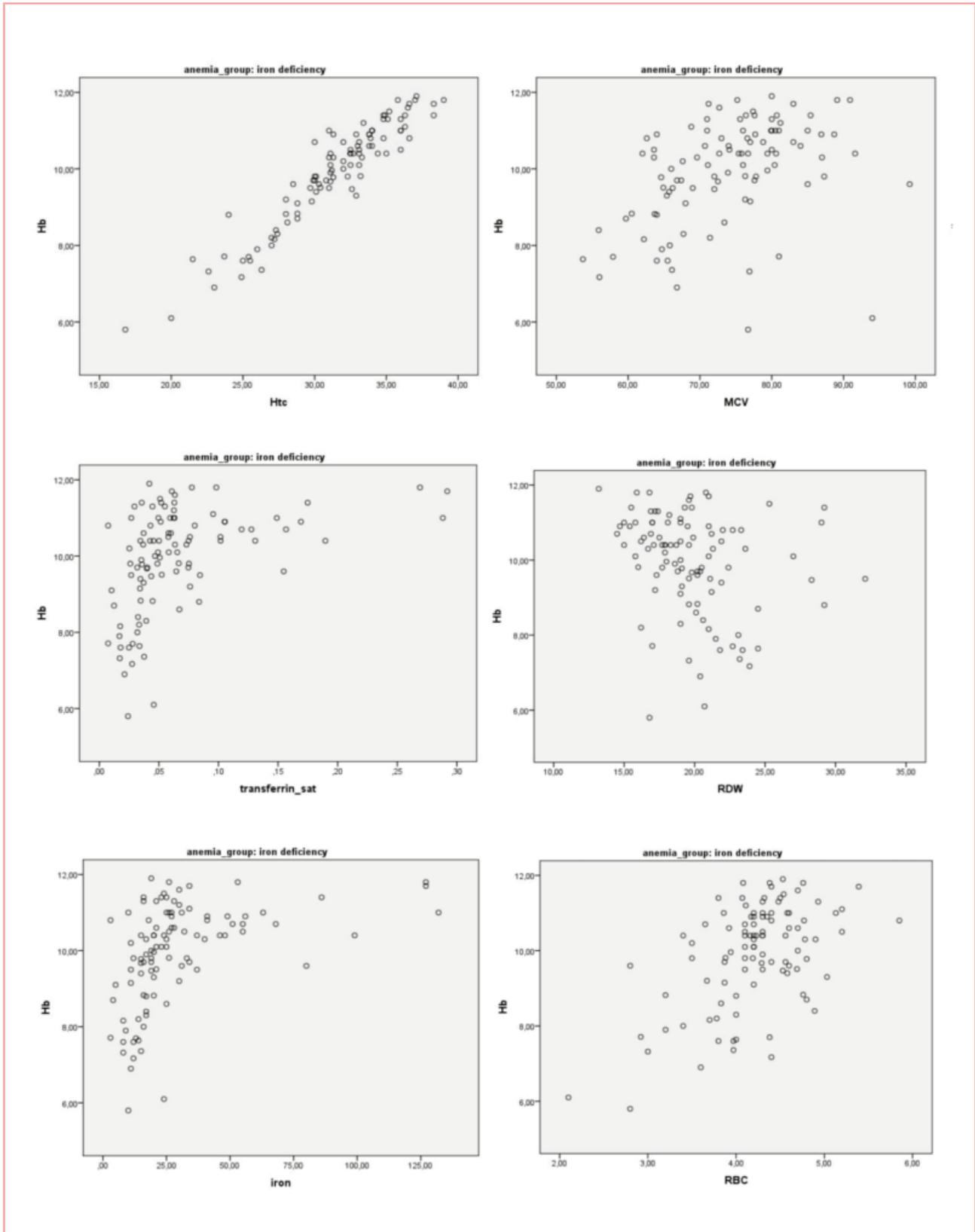


Figure 1. Correlation between Hb and study parameters in iron deficiency anemia group.

MCV and RBC are significantly lower and RDW is significantly higher in patients with iron deficiency anemia compared to those in mixed or other causes of anemia group.

As the intake of dietary iron decreases, while losses from the body remain constant, the level in the storage

pool decreases. Healthy women and men have 500 mg 1000 mg of iron store, respectively, therefore anemia manifest earlier in women than in men after nutrition became iron deficient¹⁴. For these reasons, and because premenopausal women lose significant amount of iron

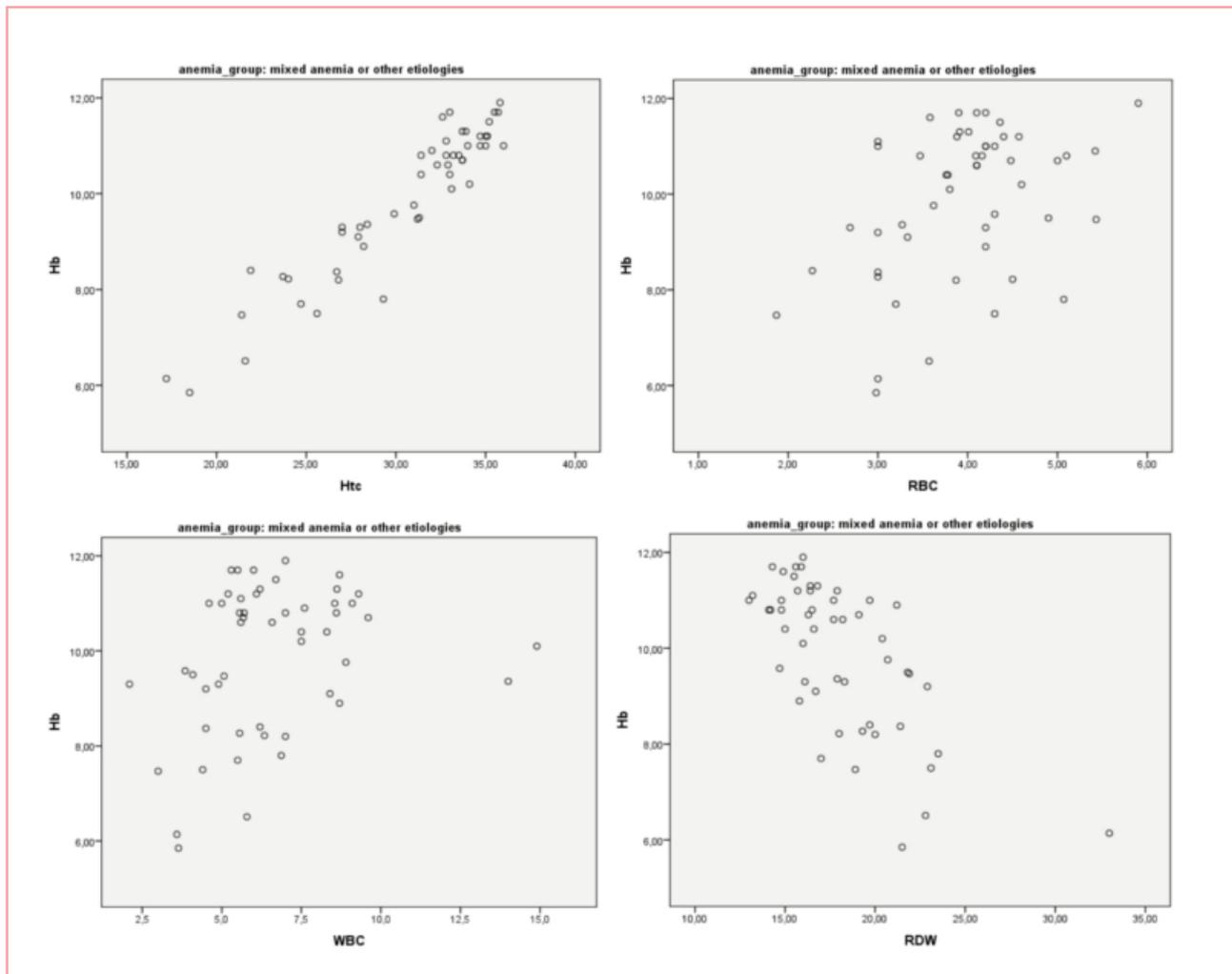


Figure 2. Correlation between Hb and study parameters in mixed or other causes of anemia group.

during menstruation, iron deficiency anemia is more common in women compared to men, in general population¹⁵. Indeed, 86% of the subjects with iron deficiency anemia were women and 16% were men in present report. Of 86 women in iron deficiency anemia group, 60 (70%) were women at childbearing age and 20 (30%) were postmenopausal women.

Diagnosis of iron deficiency anemia depends on reduction in ferritin and transferrin saturation along with decreased Hb and Htc values¹⁶. Transferrin saturation is a measure of the transported iron and of available iron to process in bone marrow; and lower levels than 15-20% represents iron deficiency¹⁷. In accordance with literature knowledge, transferrin saturation of iron deficiency anemia patients was lower than both transferrin saturation of subjects with mixed or other causes of anemia and the lower limit of normal population in our study. Moreover, it was strongly correlated with the degree of anemia regarded by Hb level in iron deficiency patients. This finding was previously suggested by a study from India¹⁸.

Ferritin is a protein in human that act as a storage for iron. Plasma ferritin levels are increased as the body iron increases and vice versa. It is reported as the most important indice of iron deficiency anemia¹⁹. However, inflam-

matory conditions cause and increase in ferritin levels independent of iron store²⁰. For instance, the minimum and maximum ferritin levels in iron deficiency anemia patients in our report was 1.4 and 207, respectively. Therefore its usefulness in iron deficiency anemia is limited. Accordingly, serum level of ferritin in iron deficiency anemia group was not different from the ferritin levels of the patients with other causes of anemia in present study. In addition, serum ferritin was not correlated with Hb level in study population. We think lack of correlation between ferritin and hemoglobin could be a consequence of increased ferritin levels as an acute phase reaction.

The RDW refers the size variability of circulating erythrocytes. Elevation in RDW is reported in iron deficiency anemia. Authors suggested that RDW had a high sensitivity in detecting iron deficiency anemia¹⁸. In another study, it has been reported that as the anemia classified from mild to severe, RDW value was increased²¹. About 83% of the patients with iron deficiency anemia had elevated RDW levels in a study from Asia²². Similar to the literature knowledge, RDW of iron deficiency patients were increased and even higher than that of the patients with mixed or other causes of anemia in present report. Since RDW also elevates in other conditions, such as, vi-

tamin B₁₂ deficiency, RDW of patients with mixed or other causes of anemia were also higher than reference range of RDW. Therefore, elevated RDW could not be considered as unique for iron deficiency anemia.

The MCV refers the size of circulating erythrocytes. It decreases in iron deficiency anemia. In contrast, elevated MCV is a common feature of macrocytic anemias, e. g., vitamin B₁₂ and folate deficiency anemias. About 92 % of the subjects with iron deficiency anemia had decreased MCV and 63% of patients with vitamin B₁₂ deficiency anemia had increased MCV in a study in literature²². MCV of iron deficiency anemia patients were significantly lower than that of the subjects with mixed or other causes of anemia in our study.

Relatively small study population is a limitation of present study. Heterogeneous anemia etiology of the patients in mixed or other causes of anemia group in present study could be another limitation. However, our study provides valuable information about anemia patients treated in a tertiary referral hospital, such as, greater diagnostic value of transferrin saturation and serum iron compared to serum ferritin in establishing of the iron deficiency anemia diagnosis.

In conclusion, we suggest that transferrin saturation and serum iron are more valuable than serum ferritin level in determination of the iron deficiency anemia. In addition, MCV, RBC and RDW could be useful in differentiating of sole iron deficiency anemia from mixed or other causes of anemias.

References

- De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N et al. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutricion hospitalaria* 2014; 29: 1240-1249 DOI: 10.3305/nh.2014.29.6. 7245.
- Vieth JT, Lane DR. Anemia. *Emergency medicine clinics of North America* 2014; 32: 613-628 DOI: 10.1016/j.emc.2014.04.007.
- McLean E, Cogswell M, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public health nutrition* 2009; 12: 444-454 DOI:10.1017/s1368980008002401.
- Tettamanti M, Lucca U, Gandini F et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the "Health and Anemia" population-based study. *Haematologica* 2010; 95: 1849-1856 DOI: 10.3324/haematol.2010.023101.
- McCormick L, Stott DJ. Anaemia in elderly patients. *Clinical medicine (London, England)* 2007; 7: 501-504.
- Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clinic proceedings* 2007; 82: 958-966 DOI: 10.4065/82.8.958.
- Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency--an update. *Haematologica* 2006; 91: 1506-1512.
- Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Anemia. *Emergency medicine clinics of North America* 2018; 36: 609-630 DOI: 10.1016/j.emc.2018.04.009.
- Bryan LJ, Zakai NA. Why is my patient anemic? *Hematology/oncology clinics of North America* 2012; 26: 205-230, vii DOI: 10.1016/j.hoc.2012.02.008.
- Robertson JJ, Brem E, Koyfman A. The Acute Hemolytic Anemias: The Importance of Emergency Diagnosis and Management. *The Journal of emergency medicine* 2017; 53: 202-211 DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.02.018.
- Dubois RW, Goodnough LT, Ershler WB et al. Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. *Current medical research and opinion* 2006; 22: 385-395 DOI: 10.1185/030079906x89720.
- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *Jama* 2016; 316: 2025-2035 DOI: 10.1001/jama.2016.9185.
- Long B, Koyfman A. Red Blood Cell Transfusion in the Emergency Department. *The Journal of emergency medicine* 2016; 51: 120-130 DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.04.010.
- Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101: 3359-3364 DOI: 10.1182/blood-2002-10-3071.
- Brownlie Tt, Utermohlen V, Hinton PS et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *The American journal of clinical nutrition* 2004; 79: 437-443 DOI:10.1093/ajcn/79.3.437.
- Van den Broek NR, Letsky EA, White SA et al. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *British journal of haematology* 1998; 103: 817-824.
- Bashiri A, Burstein E, Sheiner E et al. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2003; 110: 2-7.
- Viswanath D, Hegde R, Murthy V et al. Red cell distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Indian journal of pediatrics* 2001; 68: 1117-1119.
- Puolakka J, Janne O, Pakarinen A et al. Serum ferritin in the diagnosis of anemia during pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica Supplement* 1980; 95: 57-63.
- Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart failure reviews* 2008; 13: 393-404 DOI: 10.1007/s10741-008-9086-x.
- Aulakh R, Sohi I, Singh T et al. Red cell distribution width (RDW) in the diagnosis of iron deficiency with microcytic hypochromic anemia. *Indian journal of pediatrics* 2009; 76: 265-268 DOI: 10.1007/s12098-009-0014-4.
- Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 2004; 98: 679-685 DOI: 10.1016/s1079210404000599.



Validez, confiabilidad y baremación para medir la auto-percepción del estrés académico de estudiantes universitarios

Canqui-Flores Bernabé^a, Mendoza-Mollocondo Charles-Ignacio^b, Torres-Cruz Fred^c, Fuentes-López José^d, Gómez-Campos Rossana^e, Viveros-Flores Antonio^f, Rivera-Portugal Margot^g, Cossío-Bolaños Marco^e

(a) Universidad Nacional del Altiplano, Fac. Ingeniería Estadística e Informática, Escuela de Posgrado, Puno, Perú

(b) Universidad Nacional del Altiplano, Facultad Ingeniería Estadística e Informática, Puno, Perú

(c) Universidad Nacional del Altiplano, Instituto de Investigación en Ciencias de la Computación, Puno, Perú

(d) Universidad Nacional del Altiplano, Escuela de Educación Física, Puno, Perú

(e) Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

(f) Institución Educativa Antonio José de Sucre, Arequipa, Perú

(g) Universidad Nacional de San Agustín, Escuela de Nutrición, Arequipa, Perú

Recibido el 12 de noviembre de 2018; aceptado el 12 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Estrés.
Validez.
Confiabilidad.
Percentiles.
Universitarios.

Resumen:

El estrés, es un fenómeno presente en la actualidad y afecta a la comunidad en general, por lo que, diagnosticar y/o monitorizarlo podría permitir desarrollar acciones tempranas y oportunas para alcanzar el estado de bienestar psicológico en jóvenes universitarios.

Objetivos. a) Validar el cuestionario de estrés académico ECEA; b) verificar la fiabilidad y c) desarrollar la baremación del estrés académico por rango de edad y género en jóvenes universitarios

Material y métodos. Se efectuó un estudio descriptivo de corte transversal. Se estudió de forma no-probabilística (por conveniencia) a 1795 estudiantes universitarios. A través de la técnica de la encuesta, fue aplicada la escala de Estrés Académico (ECEA) formada por 54 ítems y 9 factores. Fueron registradas las variables de género, edad, lugar de residencia, tipo de vivienda, servicio de internet en casa, práctica deportiva y consumo de alcohol. La validez se determinó por medio de análisis de constructo y la fiabilidad por medio de consistencia interna.

Resultados. El cuestionario de estrés académico ECEA es válido al mostrar saturaciones entre 0,40 a 0,69, además las 9 categorías y el % de explicación de la escala evidenció un 66%. La fiabilidad mostró valores superiores a 0,93. Se adoptaron los puntos de corte: <p15 bajo estrés, p15 a p85 moderado estrés y >p85 alto estrés.

Conclusiones. El instrumento al ser válido se presenta como una alternativa para evaluar el estrés académico, pudiendo ser utilizado en el contexto académico-universitario de forma rápida, precisa y a bajo coste.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Validity, reliability and scale to measure the self-perception of academic stress of university students

Abstract:

Stress is a phenomenon present today and affects the community in general, so, diagnose and / or monitor it could allow early and timely actions to achieve psychological well-being in young university students.

Objectives. a) Validate the ECEA academic stress questionnaire; b) verify reliability and c) develop the assessment of academic stress by age range and gender in university students.

Material and methods. A descriptive cross-sectional study was carried out. It was studied in a non-probabilistic way (for convenience) to 1795 university students. Through the survey technique, the Academic Stress Scale (ECEA) was applied, consisting of 54 items and 9 factors. The variables of gender, age, place of residence, type of housing, internet service at home, sports practice and liquor consumption were recorded. The validity was determined by means of construct analysis and reliability by means of internal consistency.

Results. The ECEA academic stress questionnaire is valid when showing saturations between 0.40 to 0.69, in addition to the 9 categories and the% explanation of the scale showed 66%. The reliability showed values higher than 0.93. The cut-off points were adopted: <p15 under stress, p15 at p85 moderate stress and> p85 high stress.

Conclusions. The instrument to be valid is presented as an alternative to assess academic stress, and can be used in the academic-university context quickly, accurately and at low cost.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Stress.
Validity.
Reliability.
Percentiles.
University.

Introducción

El estrés se conceptualiza como un proceso de carácter adaptativo y esencialmente psicológico, que implica respuestas de afrontamiento de los estudiantes ante las condiciones propias de la vida académica y que favorecen la aparición de síntomas de desequilibrio¹. Este fenómeno está presente en la actualidad y afecta a la comunidad en general².

De hecho, el estrés surge cuando un individuo percibe que una situación es amenazante o que desborda sus recursos para hacerle frente³. Por ejemplo, a nivel académico, Jackson⁴ hace 50 años ya había alertado sobre la presencia de factores estresores. Actualmente varios estudios han profundizado de manera específica este fenómeno, destacando que las principales fuentes de estrés académico son los problemas de adaptación y transición dentro del sistema educativo, la sobrecarga de trabajo, la evaluación y las relaciones entre profesor y estudiante^{5, 6}, relación afectiva con la familia, calidad en interacción con los profesores, violencia, depresión⁷, auto-percepción de la imagen corporal⁸, entre otros factores.

En esencia, basados en estos elementos, varios estudios han desarrollado instrumentos para medir el estrés académico, en el que proponen escalas^{9, 10} e inventarios con múltiples factores^{11, 12, 13, 14}. Estos instrumentos han

reflejado adecuados valores de validez y confiabilidad, y han sido aplicados en diversos estudios en jóvenes universitarios a nivel nacional^{15, 16, 17}.

De hecho, tales instrumentos son útiles para comprender las diferencias individuales en la auto-percepción del estrés específico de los universitarios, sin embargo, hasta donde se sabe, en el Perú la Escala de Estrés académico de Canabach et al¹⁰ hasta la fecha no ha sido validada e inclusive no hay estudios que propongan baremos o valores referenciales que permitan comprender las diferencias individuales en la auto-percepción del estrés en poblaciones universitarias, pues esta información podría permitir evaluar el grado relativo de estrés académico que experimentan los jóvenes universitarios de forma rápida y precisa.

Por lo tanto, este estudio tiene como objetivos: a) validar el cuestionario de estrés académico ECEA; b) verificar la fiabilidad y c) desarrollar la baremación del estrés académico por rango de edad y género en jóvenes universitarios.

Material y métodos

Se efectuó un estudio descriptivo de corte transversal.

Sujetos de estudio

Se estudió de forma no-probabilística (por convenien-

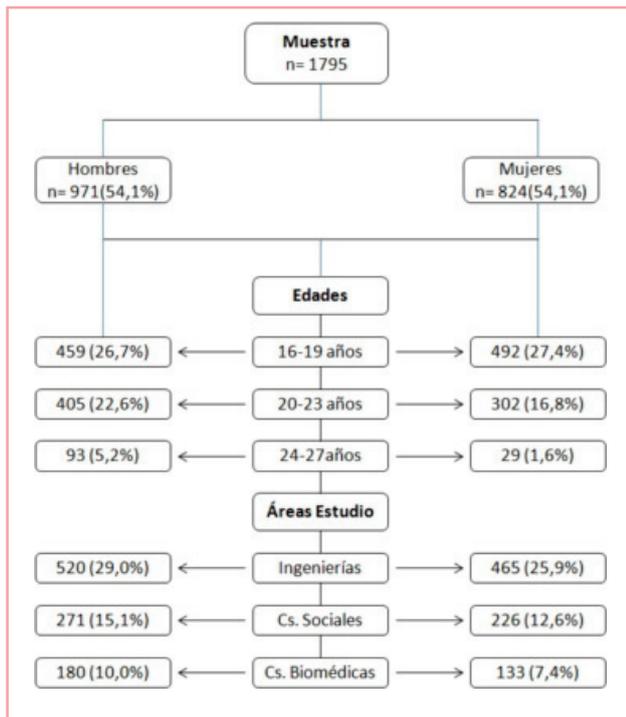


Figura 1. Distribución del tamaño de la muestra con sus correspondientes edades y áreas profesionales.

cia) a 1795 estudiantes universitarios de ambos sexos (971 hombres y 824 mujeres) de tres áreas de estudio (ingenierías, ciencias sociales y biomédicas), los que suman 35 carreras profesionales de la Universidad Nacional del Altiplano (UNAP), Puno (Perú). El rango de edad oscila entre 16.0 a 27.0 años. La figura 1 muestra la distribución del tamaño de la muestra con sus correspondientes edades y áreas profesionales. Todos los estudiantes fueron informados para participar del estudio durante octubre del 2017. Se incluyó a los que completaron la información. Se retiró a los que tenían edades superiores a 28 años y a los que no autorizaron participar de forma voluntaria. El estudio contó con la aprobación del comité de ética de la UNAP.

Procedimientos

El procedimiento de recolección de datos se efectuó en sus respectivas aulas y en horario académico (de lunes a viernes de 7:00 a 18:00). Previamente se solicitó el permiso a cada facultad para aplicar el instrumento. El equipo encuestador estuvo a cargo de 5 profesionales pertenecientes a la Escuela Profesional de Ingeniería Estadística e Informática. Todos con amplia experiencia en la aplicación de instrumentos por encuesta.

Para medir el estrés académico de los jóvenes universitarios, se utilizó la técnica de la encuesta. El cuestionario aplicado fue la escala de Estrés Académico (ECEA) propuesto por Cabanach et al¹⁰. La versión de la ECEA está formada por 54 ítems y 9 factores: deficiencias metodológicas del profesorado (DEFMET), sobrecarga del estudiante (SOBEST), intervenciones en público (INTPUB), clima social negativo (CLINEG), falta de control sobre el propio rendimiento académico (FAL-

REN), carencia de valor de los contenidos (CARVAL), baja autoestima académica (BAJAUT), exámenes (EXAM) y falta de participación en el propio trabajo académico (FALPAR). Las respuestas se realizaron sobre una escala de estimación tipo Likert de 5 puntos (1= nunca, 2= alguna, 3= bastante, 4= casi siempre y 5= siempre). Además, en el instrumento se agregaron variables demográficas como: género, edad, lugar de residencia, tipo de vivienda, servicio de internet en casa, práctica deportiva y consumo de alcohol. El instrumento aplicado tuvo una duración de 20 minutos aproximadamente.

La técnica utilizada para recolectar los datos fue a lápiz y papel. Cada uno de los cinco profesionales daban las instrucciones para el llenado del instrumento y en caso de existir algún tipo de duda entre los estudiantes, un profesional ayudaba a responder las inquietudes.

La validez se determinó por medio de análisis de constructo. Se utilizó el análisis factorial confirmatorio (AFC), mientras que la fiabilidad se efectuó por consistencia interna.

Análisis de datos

Los datos del estudio fueron procesados SPSS versión 22 para Windows. Previamente se verificó la normalidad de los datos por medio del test Kolmogorov-Smirnov ($p=0,0848$). Se efectuó el análisis descriptivo de media aritmética, desviación estándar, rango y frecuencias. La validación del instrumento fue determinada por análisis factorial exploratorio (AFE). Se empleó como método de extracción (saturaciones) y el porcentaje de la varianza. Se empleó el método de extracción de análisis de componentes principales, como método de rotación la normalización Varimax con Kaiser, también se determinó la medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Bartlett. La confiabilidad se calculó por medio de alpha de Cronbach. En todos los casos se adoptó un nivel de significancia $p<0,05$. La distribución suavizada de percentiles fue construida por medio del método LMS¹⁸. Se calculó los percentiles p5, p10, p15, p25, p50, p75, p85 y p90 por rango de edad y género. Los datos automáticamente se normalizados para cada rango de edad y género. Se aplicó el procedimiento de máxima probabilidad de penalización a efectos de crear tres curvas suaves: L(t) Box-Cox Power, M(t) mediana y S(t) Coeficiente de variación. Los cálculos fueron efectuados en el software LMS Chartmaker Pro versión 2.3.

Resultados

Las variables que caracterizan a la muestra estudiada se observan en la tabla I. No hubo diferencias entre ambos géneros en el tipo de vivienda y el servicio de internet que poseen entre los estudiantes. En cuanto al lugar de procedencia, la mayor cantidad de sujetos provienen de la zona urbana, siendo que el porcentaje es mayor en los hombres en relación a las mujeres. Por otro lado, un 63,3% de la muestra practican algún deporte, y dentro de ese grupo, el porcentaje de los hombres es mayor. Asimismo, un 15,5% de la muestra consume alcohol, siendo la cantidad de hombres mayor en relación a las mujeres.

Tabla I
Variabes demográficas que caracterizan la muestra estudiada

Variables/Indicadores		Hombres_(n= 971)		Mujeres_(n= 824)		X ²	p	Ambos_(n= 1795)	
		fi	%	fi	%			fi	%
Lugar de residencia	Urbana	764	42.6	687	38.3	6.035	0.01	1451	80.8
	Rural	207	11.5	137	7.6			344	19.2
Condición socioeconómica	Alta	7	0.4	5	0.3	28.3	0	12	0.7
	Media	575	32	587	32.7			1162	64.7
	Baja	389	21.7	232	12.9			621	34.6
Tipo de vivienda	Propia	381	21.2	343	19.1	2.059	0.56	724	40.3
	Alquilada	530	29.5	440	24.5			970	54
	Prestada	39	2.2	25	1.4			64	3.6
	Otro	21	1.2	16	0.9			37	2.1
Servicio de internet	Sí	240	13.4	233	13	2.73	0.1	473	26.4
	No	731	40.7	591	32.9			1322	73.6
Horas de estudio	Menos de 2 horas	341	19	241	13.4	7.919	0.02	582	32.4
	Entre 3 a 4 horas	412	23	366	20.4			778	43.3
	Más de 4 horas	218	12.1	217	12.1			435	24.2
Practica algún deporte	Sí	715	39.8	422	23.5	95.55	0	1137	63.3
	No	256	14.3	402	22.4			658	36.7
Consume alcohol	Sí	222	12.4	56	3.1	86.7	0	278	15.5
	No	749	41.7	768	42.8			1517	84.5

Los valores de validez de constructo (AFE) y de fiabilidad determinada por alpha de Cronbach se pueden observar en la tabla II. En ambos sexos las saturaciones oscilan entre 0,40 a 0,69. Los 54 ítems fueron validados en el modelo. Los valores propios son superiores a 1,0, el KMO describe en ambos sexos entre 0,91 a 0,93 ($X^2=15,8$, $gl=435$, $p<0,000$). En general, el porcentaje de explicación de la escala evidenció 66%. En relación a la confiabilidad, α de Cronbach mostró valores entre 0,93 a 0,94 en ambos sexos y en todos los ítems.

En la tabla III se observan los valores de la ECEA por rango de edad y género. La distribución de los percentiles es relativamente similar en ambos géneros y en las 9 categorías. Los valores se mantienen estables en los tres rangos de edad, excepto cuando la ECEA es analizada de forma conjunta. Nótese que los valores se incrementan levemente conforme el rango de edad aumenta, especialmente en la mediana y el (p50).

Discusión

Esta investigación tuvo como objetivo inicial verificar la validez de constructo de la ECEA en jóvenes universitarios de ambos géneros. Hasta donde se sabe, este es el primer estudio efectuado en una amplia muestra de jóvenes universitarios de una provincia del Perú.

Los resultados permitieron confirmar que la escala es válida en sus 54 preguntas y nueve categorías. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios efectuados en jóvenes universitarios de diversas regiones del mundo^{19,20}. De hecho, estos estudios han evidenciado similares saturaciones (≥ 4.0) y porcentajes de explicación de la varianza ($\geq 60\%$) al del presente estudio.

Esto significa que el grado en que la medida captura la cualidad o rasgo hipotético en saturaciones iguales o superiores a 4.0 pueden ser considerados como válidos²². Por lo tanto, de acuerdo a los principios de la validación, la escala sometida a este proceso se basó en

Tabla II
Valores de validez (saturaciones) y confiabilidad (Cronbach) de la escala de Estrés Académico (ECEA) de jóvenes universitarios

Hombres		Mujeres		Ambos		Hombres		Mujeres		Ambos		Hombres		Mujeres		Ambos				
Ít.	S	α	S	α	S	α	Ít.	S	α	S	α	S	α	S	α	S	α			
Deficiencias metodológicas del profesorado						Sobrecarga del estudiante						Clima social negativo								
10	0.4	0.94	0.4	0.93	0.4	0.94	27	0.58	0.94	0.54	0.93	0.57	0.94	49	0.53	0.94	0.46	0.93	0.42	0.94
11	0.43	0.94	0.43	0.93	0.45	0.94	29	0.53	0.94	0.53	0.93	0.48	0.94	50	0.54	0.94	0.43	0.93	0.38	0.94
12	0.56	0.93	0.58	0.93	0.54	0.94	31	0.55	0.94	0.63	0.93	0.54	0.94	51	0.58	0.94	0.63	0.93	0.59	0.94
13	0.64	0.94	0.59	0.93	0.57	0.93	32	0.5	0.94	0.5	0.93	0.49	0.93	52	0.58	0.93	0.61	0.93	0.57	0.94
14	0.56	0.94	0.51	0.93	0.52	0.94	33	0.49	0.94	0.46	0.93	0.38	0.94	53	0.6	0.94	0.56	0.93	0.58	0.94
15	0.62	0.93	0.59	0.93	0.56	0.94	34	0.53	0.94	0.5	0.93	0.46	0.94	54	0.58	0.94	0.55	0.93	0.56	0.94
16	0.55	0.94	0.57	0.93	0.54	0.93	36	0.55	0.94	0.49	0.93	0.45	0.94							
17	0.45	0.94	0.45	0.93	0.42	0.94	38	0.59	0.94	0.61	0.93	0.56	0.93							
18	0.58	0.94	0.57	0.93	0.56	0.94	39	0.62	0.94	0.65	0.93	0.6	0.94							
19	0.64	0.94	0.58	0.93	0.62	0.94	40	0.59	0.94	0.57	0.93	0.53	0.93							
20	0.62	0.94	0.61	0.93	0.6	0.94														
21	0.55	0.93	0.58	0.93	0.56	0.93														
Intervenciones en público						Falta de control sobre el propio rendimiento						Carencia de valor de los contenidos								
1	0.58	0.94	0.6	0.93	0.59	0.94	28	0.67	0.94	0.59	0.93	0.55	0.94	22	0.5	0.94	0.56	0.93	0.5	0.94
2	0.53	0.94	0.56	0.93	0.52	0.94	30	0.39	0.94	0.54	0.93	0.41	0.94	23	0.6	0.94	0.58	0.93	0.6	0.94
3	0.64	0.93	0.59	0.93	0.61	0.93	43	0.61	0.94	0.64	0.93	0.6	0.94	24	0.55	0.94	0.56	0.93	0.55	0.94
4	0.65	0.94	0.67	0.93	0.65	0.94	44	0.55	0.94	0.59	0.93	0.56	0.94	25	0.54	0.94	0.51	0.93	0.53	0.94
9	0.58	0.94	0.6	0.93	0.58	0.94	46	0.61	0.94	0.62	0.93	0.61	0.94							
Baja autoestima académica						Exámenes						Falta de participación en el propio trabajo								
26	0.5	0.94	0.51	0.93	0.51	0.94	5	0.54	0.94	0.6	0.93	0.56	0.94	45	0.56	0.94	0.58	0.93	0.55	0.94
35	0.53	0.94	0.51	0.93	0.41	0.94	6	0.67	0.94	0.68	0.93	0.69	0.94	47	0.53	0.94	0.54	0.93	0.48	0.94
37	0.6	0.93	0.56	0.93	0.58	0.93	7	0.6	0.94	0.58	0.93	0.59	0.93	48	0.56	0.94	0.47	0.93	0.5	0.94
41	0.58	0.94	0.48	0.93	0.51	0.94	8	0.58	0.94	0.61	0.93	0.6	0.94							
42	0.59	0.93	0.58	0.93	0.59	0.94														

S: Saturaciones, α: Alpha de Cronbach

inferencias realizadas en un contexto universitario específico, donde los resultados permitieron contrastar las teorías sustantivas de la escala²³, con lo cual, fue posible ratificar la validez frente a una población específica de jóvenes de universitarios peruanos.

En consecuencia, a pesar de que la escala mostró ser válida, la validación por constructo siempre suele cambiar con el tiempo y depende mucho de los contextos sociales y culturales en el que se aplica. En ese sentido, futuros estudios deben considerar la posibilidad de utilizar la validez de criterio predictiva para evitar cambios durante el tiempo²⁴ y así obtener resultados más consistentes.

Respecto a la confiabilidad, este estudio utilizó la técnica por consistencia interna (alpha de Cronbach). Los resultados evidenciaron correlaciones entre 0.93 0.94 en ambos sexos y en todo el instrumento. Estos valores son similares a otros estudios que han utilizado escalas de estrés en jóvenes universitarios^{19,20,21} y de depresión y ansiedad en poblaciones adultas^{25,26,27}.

En general, las investigaciones mencionadas y los resultados de este estudio, cumplieron en describir los valores de consistencia interna, ya que muchos reportan valores iguales o superiores a $r=0.7028$, además es una técnica ampliamente utilizada en estudios por encuesta²⁹ y guardan estrecha relación con las saturaciones, especialmente cuando se analizan y se reporta durante el proceso de extracción de análisis de componentes principales³⁰, permitiendo obtener información conjunta dentro de un mismo análisis estadístico.

En consecuencia, este estudio cumplió con los requisitos mínimos en relación al control de calidad de la psicometría en términos de validez y confiabilidad³¹, por lo que la escala utilizada en este estudio es válida y confiable en jóvenes universitarios.

A pesar de ello, es necesario que futuros estudios puedan explorar nuevas posibilidades de validación y confiabilidad en otros rangos de edad y regiones geográficas del Perú.

Tabla III
Valores de validez (saturaciones) y confiabilidad (Cronbach) de la escala de Estrés Académico (ECEA) de jóvenes universitarios

Rango Edad	Hombres											Mujeres												
	L	M	S	P5	P10	P15	P25	P50	P75	P85	P90	P95	L	M	S	P5	P10	P15	P25	P50	P75	P85	P90	P95
Deficiencias metodológicas																								
16-19	0.21	26.93	0.27	17	19	20	22	27	32	36	38	41	0.14	27.56	0.25	18	20	21	23	28	33	36	38	41
20-23	0.55	26.97	0.27	16	19	20	22	27	32	35	37	40	-0.01	26.93	0.24	18	20	21	23	27	32	35	37	40
24-27	0.93	26.91	0.24	17	19	20	23	27	31	34	35	38	0.12	27.48	0.29	17	19	20	23	28	33	37	40	44
Sobrecarga del estudiante																								
16-19	0.36	21.04	0.27	13	15	16	17	21	25	28	29	32	0.41	21.94	0.25	14	16	17	18	22	26	28	30	32
20-23	0.5	21.92	0.27	13	15	16	18	22	26	29	30	33	0.45	22.5	0.25	14	16	17	19	23	26	29	30	33
24-27	0.52	22.17	0.25	14	16	17	19	22	26	28	30	32	0.42	23.75	0.26	15	17	18	20	24	28	31	33	35
Clima social																								
16-19	0.2	11.8	0.34	7	8	8	9	12	15	17	18	20	0.31	12.57	0.31	7.3	8.3	9	10.2	12.6	15.4	17	18.2	20.1
20-23	0.45	12.89	0.33	7	8	9	10	13	16	18	19	21	0.44	13.52	0.3	7.7	8.8	9.7	10.9	13.5	16.4	18.1	19.3	21.2
24-27	0.39	12.67	0.31	7	8	9	10	13	16	17	18	20	0.23	12.95	0.3	7.6	8.6	9.3	10.5	13	15.8	17.6	18.8	20.8
Intervención en público																								
16-19	0.01	10.67	0.32	6	7	8	9	11	13	15	16	18	-0.12	11.01	0.29	6.9	7.7	8.2	9.1	11	13.4	14.9	16.1	17.9
20-23	0.12	10.76	0.3	7	7	8	9	11	13	15	16	17	-0.41	11.17	0.28	7.3	8	8.5	9.3	11.2	13.6	15.3	16.6	18.8
24-27	0.08	10.46	0.29	6	7	8	9	11	13	14	15	17	-0.07	11.11	0.29	7	7.7	8.3	9.1	11.1	13.5	15	16.2	18
Falta control																								
16-19	0.25	10.88	0.3	7	7	8	9	11	13	15	16	17	0.36	11.27	0.28	6.8	7.6	8.3	9.2	11.3	13.6	14.9	15.9	17.4
20-23	0.46	10.88	0.29	6	7	8	9	11	13	14	15	17	0.35	11.07	0.27	6.8	7.6	8.2	9.2	11.1	13.2	14.5	15.4	16.8
24-27	0.1	11.04	0.29	7	8	8	9	11	13	15	16	18	0.22	11	0.27	6.9	7.7	8.3	9.1	11	13.1	14.4	15.3	16.8
Carencia de valor																								
16-19	0.16	7.89	0.33	4	5	6	6	8	10	11	12	13	0.15	7.69	0.33	4.4	5	5.4	6.1	7.7	9.6	10.7	11.6	13
20-23	0.16	8.21	0.37	4	5	6	6	8	11	12	13	15	0.25	8.24	0.33	4.6	5.3	5.8	6.5	8.2	10.2	11.5	12.3	13.7
24-27	0.2	8.57	0.36	5	5	6	7	9	11	12	13	15	-0.63	7.26	0.36	4.4	4.9	5.2	5.8	7.3	9.4	11.1	12.5	15.2
Baja autoestima																								
16-19	0.11	9.96	0.34	6	6	7	8	10	13	14	15	17	0.22	10.41	0.29	6.3	7.1	7.6	8.5	10.4	12.6	13.9	14.9	16.4
20-23	0.25	9.9	0.31	6	7	7	8	10	12	14	15	16	0.38	10.37	0.28	6.2	7	7.6	8.5	10.4	12.5	13.7	14.5	15.9
24-27	0.5	10.26	0.28	6	7	8	9	10	12	13	14	15	0.72	10.41	0.26	6.2	7.1	7.7	8.6	10.4	12.3	13.3	14.1	15.2
Exámenes																								
16-19	0.01	7.82	0.35	4	5	5	6	8	10	11	12	14	0.2	8.26	0.32	4.7	5.4	5.9	6.6	8.3	10.2	11.4	12.3	13.6
20-23	0.34	7.86	0.34	4	5	5	6	8	10	11	12	13	0.13	8.1	0.33	4.6	5.3	5.7	6.5	8.1	10.1	11.3	12.2	13.6
24-27	-0.26	7.52	0.33	5	5	5	6	8	9	11	12	14	0.08	7.85	0.38	4.1	4.8	5.3	6.1	7.8	10.1	11.6	12.7	14.5
Falta de participación																								
16-19	0.28	6.18	0.33	3	4	4	5	6	8	9	9	10	0.43	6.24	0.31	3.5	4.1	4.4	5	6.2	7.6	8.4	9	9.8
20-23	0.29	6.38	0.33	4	4	5	5	6	8	9	10	11	0.21	6.35	0.33	3.6	4.1	4.5	5.1	6.4	7.9	8.8	9.5	10.6
24-27	0.13	6.7	0.31	4	5	5	5	7	8	9	10	11	0.11	6.76	0.36	3.7	4.2	4.6	5.3	6.8	8.6	9.8	10.6	12
Sumatoria total sexo 1																								
16-19	0.54	116.26	0.22	78	86	91	100	116	134	144	151	161	0.71	119.93	0.19	84	92	97	105	120	136	144	150	159
20-23	0.96	118.91	0.21	78	87	93	102	119	136	145	151	161	0.61	121.13	0.19	86	94	99	106	121	137	146	152	161
24-27	1.01	119.38	0.2	80	89	95	103	119	135	144	150	158	0.86	122.86	0.23	78	88	94	104	123	142	153	160	170

En relación a la propuesta de baremos, el estudio ha desarrollado percentiles a partir del método LMS. Esta herramienta proporcionada sirve para diagnosticar, monitorizar el estrés académico de jóvenes universitarios de forma rápida y precisa. Además, el uso y la aplicación de esta información podrían permitir desarrollar acciones tempranas y oportunas para alcanzar el estado de

bienestar psicológico por parte de los estudiantes universitarios³².

De hecho, varios estudios anteriores se han basado en percentiles para proponer datos normativos en grandes poblaciones en jóvenes y adultos^{33,34,35}. Estos estadígrafos tienen una clara ventaja sobre cualquier métrica alternativa³⁶, lo que permite interpretar que las

puntuaciones más altas por lo general están asociadas ($\geq p90$) con el estrés, depresión y ansiedad³⁷.

Otros estudios han reportado puntos de corte basados en tres categorías: Bajo $< p25$, $p25$ a $p75$ moderado y $> p75$ alto^{32,33,34,35}, sin embargo, esta investigación adoptó los puntos de corte de $< p15$ como bajo, $p15$ a $p85$ moderado y $\geq p85$ como alto. Esta información propuesta podría servir a los profesionales de las ciencias de la educación, salud e ingenierías que trabajan en las universidades, con lo cual, pueden detectar de forma temprana algunos casos de moderado y/o elevados niveles de estrés académico.

En general, el estudio presenta algunas potencialidades que deben ser reconocidas; por ejemplo, esta investigación cumplió con los procedimientos mínimos de validez, confiabilidad y estandarización, además se efectuó en un gran tamaño de muestra y es el primer estudio a nivel nacional que estudia a gran escala el estrés académico de universitarios peruanos. Por el contrario, estudios futuros deben tomar en consideración aplicar otros tipos de validez, en especial las que buscan relaciones de causa-efecto como la validez predictiva, ya que algunas investigaciones han puesto en evidencia que elevados niveles de estrés pueden predecir la morbilidad y mortalidad^{38,39}. También es necesario que otros estudios verifiquen la validación cruzada y verificar la capacidad de reproducibilidad por medio de medidas de estabilidad (test re-test).

Conclusiones

La ECEA demostró ser válida para medir la autopercepción del estrés académico en estudiantes universitarios. Se confirmó la confiabilidad de la ECEA, la cual podrá ser utilizada de forma rápida y fiable en población universitaria.

Además, los percentiles desarrollados son una alternativa para diagnosticar y/o monitorizar el estrés académico de jóvenes universitarios de ambos géneros y por rango de edad.

Estos resultados sugieren el uso y aplicación de la escala en un contexto académico universitario de forma rápida, precisa y a bajo coste.

Declaraciones de autoría

Todos los autores han participado en la concepción y diseño del estudio. BCF, MCB y RGC han sido los principales responsables de la elaboración del protocolo, así como de la adquisición y análisis inicial de los datos, mientras que RGC, MCB y BCF han realizado el análisis global y en mayor profundidad del estudio. Todos los autores han tomado parte, en mayor o menor medida, en todas las fases del estudio y han participado en la escritura y revisión crítica del artículo, el cual han aprobado para su publicación.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los estudiantes universitarios de las carreras participantes, por su disposición para participar en el estudio.

Bibliografía

- 1 Barraza A. Un modelo conceptual para el estudio del estrés académico. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. 2006; 9(3):110-129.
- 2 Martínez E, Díaz D. Una aproximación psicosocial al estrés escolar. *Educación y Educadores*. 2007; 10(2):11-22.
- 3 Lazarus RS. *Estrés y emoción. Manejo e implicaciones en nuestra salud*. Bilbao: Desclée de Brouwer; 2000.
- 4 Jackson PW. *Life in classrooms*. New York: Holt, Rinehart, and Winston; 1968.
- 5 Arribas J. Hacia un modelo causal de las dimensiones del estrés académico en estudiantes de Enfermería. *Revista de Educación*. 2013; 360:533-556. <http://dx.doi.org/10.4438/1988-592X-RE-2011-360-126>.
- 6 Vizoso-Gómez CM, Arias-Gundín O. Estresores académicos percibidos por estudiantes universitarios y su relación con el burnout y el rendimiento académicos. *Anuario de Psicología*. 2016; 46:90-97.
- 7 Estévez E, Murgui S, Musitu G, Moreno D. Clima familiar, clima escolar y satisfacción con la vida en adolescentes. *Revista Mexicana de Psicología*. 2008; 25(1):119-128.
- 8 Behar R, Valdés C. Estrés y trastornos de la conducta alimentaria. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*. 2009; 47(3):178-189. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272009000300002>.
- 9 Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 1983; 24:385-396
- 10 Cabanach RG, Souto-Gestal A, Franco V. Escala de Estresores Académicos para la evaluación de los estresores académicos en estudiantes universitarios. *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud*. 2016; 7:41-50.
- 11 Hernández JM, Polo A, Pozo C. *Inventario de Estrés Académico*. Madrid: Servicio de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Madrid; 1996.
- 12 Blackmore AM, Tucker B, Jones S. Development of the Undergraduate Sources of Stress Questionnaire. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*. 2005; 12:99-103.
- 13 Barraza A. *El Inventario SISCO del estrés académico*. Investigación Educativa Duranguense. 2007; 7:90-93.
- 14 Feldt R C. Development of a brief measure of college stress: The College Student Stress Scale. *Psychological Reports*. 2008;102(3):855-860. <http://dx.doi.org/10.2466/pr0.102.3.855-860>.
- 15 Celis J, Bustamante M, Cabrera D, Cabrera M, Alarcón W, Monge E. Ansiedad y Estrés Académico en Estudiantes de Medicina Humana del Primer y Sexto Año. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2001; 62(1):25-30.

- 16 Rosa-Rojas G, Chang-Grozo S, Delgado-Flores L, Oliveros-Lijap L, Murillo-Pérez D, Ortiz-Lozada R, et al. Niveles de estrés y formas de afrontamiento en estudiantes de Medicina en comparación con estudiantes de otras escuelas. *Gac. Med. Mex.* 2015; 151:443-49.
- 17 Matalinares ML, Díaz G, Raymundo O, Baca D, Uceda J, Yaringaño J. Afrontamiento del estrés y bienestar psicológico en estudiantes universitarios de Lima y Huancayo. *Persona.* 2016; 19:105-126.
- 18 Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ.* 2000; 320:1240-1243.
- 19 Cabanach RG, Fernández-Cervantes R, González L, Freire C. Estresores académicos percibidos por estudiantes universitarios de ciencias de la salud. *Fisioterapia.* 2010; 32:151-158.
- 20 García-Ros R, Pérez-González F, Pérez-Blasco J, Natividad LS. Evaluación del estrés académico en estudiantes de nueva incorporación a la universidad. *Revista Latinoamericana de Psicología.* 2012;44(2): 143-154.
- 21 Bedewy D, Gabriel A. Examining perceptions of academic stress and its sources among university students: The Perception of Academic Stress Scale. *Health Psychology Open.* 2015; 2(2):1-9.
- 22 Batista-Foguet JM, Coenders G, Alonso J. Análisis factorial confirmatorio. Su utilidad en la validación de cuestionarios relacionados con la salud. *MedClin (Barc).* 2004; 122(1):21-7.
- 23 Hambleton R, Arrasmith G, Sheehan D, Grobe R, Hathaway W, Doherty V, Forbes D, Houser R, Ingebo G, Kingsbury G, Williams PL, Robertson GJ, Fremer J, Popham J. Standards for Educational and Psychological Testing: Six Reviews. *Journal of Educational Measurement.* 1986;23(1):83-98
- 24 Anna-Liisa E, Leppänen A, Jahkola A. Validity of a single-item measure of stress symptoms. *Scand J Work Environ Health.* 2003; 29(6):444-451
- 25 Wei-Qing Ch, Tze-Wai W, Tak-Sun Y. Reliability and validity of the Occupational Stress Scale for Chinese offshore oil installation workers. *Stress and Health.* 2001; 17: 175-183.
- 26 Henry JD, Crawford J R. The short-form version of the Depression, Anxiety Stress Scales (DASS-21): Construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *The British Journal of Clinical Psychology.* 2005; 44:227-239. doi:10.1348/014466505X29657
- 27 Bados A, Solanas A, Andres R. Psychometric properties of the Spanish version of the Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS). *Psicothema.* 2005; 17:679-683.
- 28 McDowell I, Newell C (eds). *Measuring Health. A Guide to Rating Scales and Questionnaires* (2nd edn). Oxford University Press: New York; 1996.
- 29 Cossío-Bolaños MA, Viveros-Flores A, Castillo-Retamal M, Vargas-Vitoria R. Patrones de actividad física en adolescentes en función del sexo, edad cronológica y biológica. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2015; 35(2):41-7.
- 30 Cortina J M. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl. Psychol.* 1993; 78(1):98-104.
- 31 Goto R, Mascie-Taylor NG. Precision of measurement as a component of human variation. *J. Physiol. Anthropol.* 2007; 26:253-6.
- 32 Domínguez-Lara S, Fernández-Arata M, Manrique D, Alarcón-Parco D, Díaz-Peñaloza M. Datos normativos de una escala de agotamiento emocional académico en estudiantes universitarios de psicología de Lima (Perú). *Educación Médica;* 2017. doi: 10.1016/j.edumed.2017.09.002
- 33 Crawford J R, Henry J D. The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology.* 2004;43:245-265
- 34 Crawford J R, Garthwaite P H, Lawrie C J, Henry J D, MacDonald M A, Sutherland, J, et al. A convenient method of obtaining percentile norms and accompanying interval estimates for self-report mood scales (DASS, DASS-21, HADS, PANAS, and SAD). *British Journal of Clinical Psychology.* 2009;48:163-180.
- 35 Domínguez-Lara S. Datos normativos de la Escala de Procrastinación Académica en estudiantes de psicología de Lima. *Evaluar.* 2016;16:20-30.
- 36 Crawford J R, Garthwaite P H, Slick D J. On percentile norms in neuropsychology: proposed reporting standards and methods for quantifying the uncertainty over the percentile ranks of test scores. *Clin Neuropsychol.* 2009;23(7):1173-95. doi: 10.1080/13854040902795018. Epub 2009 Mar 26.
- 37 Lovibond S H, Lovibond PF. *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales.* Sydney: Psychology Foundation Monograph; 1995.
- 38 Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H, Vahtera J, Kirjonen, J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ.* 2002;325:1-5.
- 39 Amick B C, Kasl SV. Work stress. In: McDonald C, editor. *The epidemiology of work related diseases.* London: BMJ Press. 2000;389-417.

REVISIÓN



Gac Med Bilbao. 2019;116(3):166-173

Nisina (N 234), aditivo utilizado como conservante en alimentos

Sánchez-Martín María-Almudena, Salgado-Calvo María-Tránsito, San-Miguel-Hernández Ángel^a, Pachón-Julián Jesús, Rodríguez-Barbero Emilio^b, Pastor-Martín María-Rosario, Cabrero-Lobato Patricia

(a) Sanidad de Castilla y León, Hospital Universitario Río Hortega, Servicio de Análisis Clínicos, Valladolid, Castilla y León, España

(b) Universidad Internacional Isabel I de Castilla, Facultad de Ciencias de la Salud, Burgos, Castilla y León, España

Recibido el 25 de abril de 2019; aceptado el 23 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Nisina.
Aditivo.
Alimentos.
EFSAB.

Resumen:

La nisina es una sustancia polipeptídica (antibiótico) producida por diferentes cepas de *Lactococcus lactis* y *Streptococcus lactis* a partir de una fermentación en medio lácteo modificado y contiene una treintena de aminoácidos. Es un aditivo utilizado en la industria de alimentos como sustancia conservadora. Entre sus aplicaciones se encuentran, productos lácteos, productos procesados, comidas y platos principales, postres y helados, sopas, salsas y condimentos, jugos de frutas, en panadería, en guarniciones y acompañamientos, etc. Actúa frente a las bacterias grampositivas, como *Clostridium ssp* y es estable en pH ácido y algo termosensible. El organismo la degrada y no produce resistencia cruzada con otros antibióticos, por lo que no es tóxica para las personas.

Se la conoce como E 234 y es empleada en la industria alimentaria, principalmente en la elaboración de quesos, y otros productos alimenticios como conservante en la prevención de las posibles alteraciones y también en la protección de diversas carnes, tanto si son crudas como precocinadas.

La nisina es una sustancia es ácida y es más estable en estas condiciones. Las soluciones de pH 2 son estables durante el almacenamiento prolongado entre 2-7 °C y pueden soportar el calentamiento hasta 121 °C sin pérdida de actividad. En condiciones alcalinas, la actividad se pierde y se destruye en 30 min. a 63 °C y pH 11. Hay una disminución parcial de actividad cuando se utiliza nisina en alimentos procesados debido al calentamiento.

Las concentraciones de nisina empleadas normalmente en la conservación de alimentos son totalmente solubles en agua y en otros líquidos de procesamiento, pero no es soluble en disolventes no polares.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Nisin (N 234), additive used as a food preservative

Abstract:

Nisin is a polypeptide substance (antibiotic) produced by different strains of *Lactococcus lactis* and *Streptococcus lactis* from a fermentation in modified milk and contains about thirty amino acids. It is an additive used in the food industry as a preservative substance. Among its applications are dairy products, processed products, meals and main dishes, desserts and ice cream, soups, sauces and condiments, fruit juices, bakery, garnishes and accompaniments, etc. Acts against Gram positive bacteria, such as *Clostridium ssp* and stable acid pH and somewhat thermosensitive. The organism degrades it and does not cross-react with other antibiotics, so it is not toxic to people.

It is known as E 234 and is used in the food industry, mainly in the manufacture of cheeses, and other food products as a preservative in the prevention of possible alterations and also in the protection of various meats, whether raw or precooked.

The nisin a substance is acidic and is more stable under these conditions. The pH 2 solutions are stable during prolonged storage between 2-7 °C and can withstand heating up to 121 °C without loss of activity. In alkaline conditions, the activity is lost and destroyed in 30 min. at 63 °C and pH 11. There is a partial decrease in activity when nisin is used in processed foods due to heating.

The nisin concentrations normally used in food preservation are totally soluble in water and other processing liquids. And it is not soluble in non-polar solvents.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Nisin.
Preservative.
Foods.
EFSA.

Introducción

Las bacteriocinas son péptidos obtenidos de bacterias acidolácticas con actividad antagónica contra algunas cepas relacionadas con la productora. Las bacteriocinas pueden servir como barreras bactericidas y ayudar a reducir el espectro de microorganismos que pudieran desarrollarse en el alimento¹⁻¹¹. Varias bacteriocinas poseen propiedades muy seguras para utilizarse en la conservación de alimentos, su utilización en la industria alimentaria disminuiría el uso de conservantes químicos y la intensidad de los tratamientos térmicos que permiten mantener los alimentos en buen estado, con ello se logran alimentos cuyas características organolépticas son mejores, así como sus propiedades nutricionales. Ofrecen por lo tanto una alternativa muy satisfactoria a la creciente demanda por parte de los consumidores de obtener alimentos más frescos, seguros y listos para comer con un mínimo procesado¹².

Estos son compuestos de origen natural, no tóxicos, que se degradan en el intestino por la acción de las proteasas. Inhiben distintos patógenos como *Clostridium*, *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocytogenes*, lo que las hace muy interesantes como conservantes, por su potencial aplicación en la industria de alimentos como agentes naturales de conservación⁹⁻¹⁶.

El efecto de distintos factores físico-químicos sobre la actividad de una bacteriocina no sólo tiene el fin de caracterizarla, sino también sirve para inferir su posible aplicación industrial, ya que las altas temperaturas y las amplias variaciones de pH son, entre otras, algunas de las condiciones que debe resistir una bacteriocina para ser útil como potencial agente inhibidor de microorganismos no deseados en procesos alimenticios como las

fermentaciones de leche, la maduración de los quesos, el curado de encurtidos, etcétera¹⁷⁻²⁸.

La única bacteriocina reconocida por la GRAS (Generally Recognized as Safety) desde 1988 y por la FDA (Food and Drug Administration) para utilizarse como conservante en alimentos es la nisina.

La nisina fue aislada en 1928 y comenzó a utilizarse como antimicrobiano. Presenta una actividad antimicrobiana frente a un rango limitado de bacterias grampositivas, particularmente sobre aquellas formadoras de



Figura 1. E 234, nisina, aditivo alimentario³².

esporas. La molécula es ácida y por tanto exhibe su mayor estabilidad bajo condiciones ácidas. Es también más soluble a pH bajo. Este biocompuesto funciona como antibiótico de reducido espectro ya que tienden a dañar solo a aquellos microorganismos similares a las bacterias que los producen.

La nisina es un antibiótico policíclico y peptídico, que se utiliza habitualmente como bioconservante, y es sintetizada de forma natural por *Lactococcus lactis*. La molécula contiene una treintena de aminoácidos entre los que destacan, la lantionina, el B-metil lantionina, la metilantionina, la dehidroalanina y el ácido dehidroaminobutírico. En la industria alimentaria se la conoce como E 234 y es empleada principalmente en la elaboración de quesos, como conservante en la prevención de las posibles alteraciones (figura 1). La nisina se comercializó por primera vez como conservante de alimentos en el Reino Unido hace aproximadamente 50 años. Su primer uso como conservante fue en productos procesados de queso; desde entonces es utilizado en muchos otros alimentos y bebidas. Actualmente es utilizado como conservante en más de 50 países²⁹. Además, también se emplea en la protección de diversas carnes, tanto si son crudas como precocinadas, mostrando cierta efectividad en la protección frente a cepas de *Listeria monocytogenes*²⁹⁻³¹.

Se ha demostrado eficaz frente a bacterias grampositivas, ya que su efecto sobre ellas es el de bloquear sus membranas. Se emplea igualmente frente a *Clostridium botulinum* y *Bacillus cereus*. Y también es bastante resistente a los tratamientos térmicos, especialmente en aquellos que se realizan en medio ácido, generalmente con pH menores de 3,5⁶.

La nisina es un aditivo alimentario que actualmente está autorizado en la UE para varias categorías de alimentos, bajo el Anexo II del Reglamento (CE) 1333/2008. En el Panel de la EFSA (European Food Safety Authority) de Aditivos, Aromas, Coadyuvantes Tecnológicos y Materiales en Contacto con Alimentos, ya se evaluó su seguridad hace algunos años, con un consumo

diario aceptable de 0,13 mg/kg de peso corporal. La polémica ha surgido debido a que la EFSA ha dado a conocer una serie de estudios científicos que evalúan la seguridad de la nisina y debido a que se han encontrado nuevos datos toxicológicos y ante la posibilidad de su uso a quesos no curados y productos cárnicos con tratamientos térmicos. Pero con estos nuevos datos se ha tenido en cuenta lo hallado en un nuevo estudio de toxicidad subcrónica; y se ha concluido que la extensión de uso, que se ha propuesto además como aditivo para el queso no curado, a un nivel máximo de 12 mg/kg y para productos cárnicos con tratamiento térmico, a un nivel máximo de 25 mg/kg, no supone riesgo^{30, 31, 33-35}.

La nisina, por tanto, es una sustancia polipeptídica producida por algunas cepas de *Lactococcus lactis* a partir de una fermentación en medio lácteo modificado. El suero lácteo es un subproducto de la industria láctea que puede utilizarse para producir la bacteriocina nisina A, usando la cepa nativa *Lactococcus lactis* UQ2. Su uso es específico para lácteos, pero luego se comprobó que también era factible^{6, 8}. La estructura química de la nisina aparece recogida en la figura 2.

La nisina como conservante alimentario

La nisina se utiliza como conservante en numerosos productos alimentarios. Es un antibiótico originado por cepas de la bacteria que normalmente corta la leche, el *Streptococcus lactis*. Se presenta en la leche ácida y en el queso de granja por lo que es muy posible que desde que se domesticaron las vacas se hayan ingerido pequeñas cantidades de este antibiótico. Muchas veces se añade sola como conservante, en otras ocasiones se añade junto a otros antimicrobianos favoreciendo su acción antimicrobiana, como es el caso de la administración de nisina junto con el d-limoneno. Ya que la naturaleza hidrofóbica y oxidativa del d-limoneno limita su aplicación en los alimentos, cuando se junta con la nisina formando una nanoemulsión, se logra potenciar el efecto antimicrobiano de ambos compuestos³⁶.

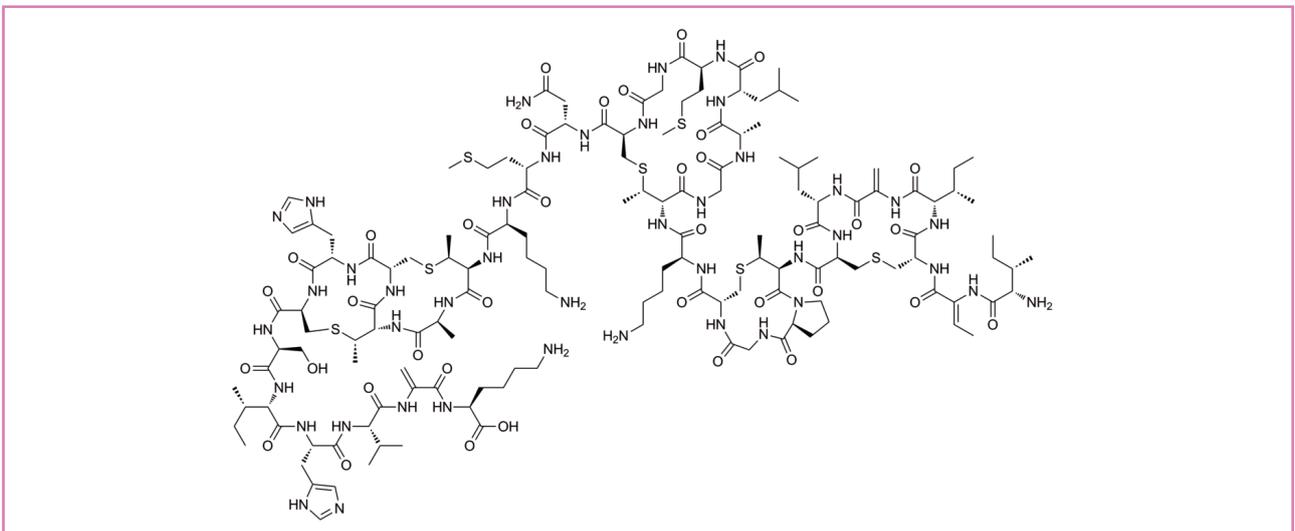


Figura 2. Estructura química de la nisina.

Este producto es empleado principalmente para prevenir la alteración de productos alimenticios procesados térmicamente y empaquetados. La inocuidad de la nisina para organismos vivos y su rápida destrucción por enzimas del tracto gástrico e intestinal, donde las razones que estimularon su amplio uso en muchos países, incluyendo los más estrictos en materia de regulaciones para aditivos alimenticios como los países de la Unión Europea y los EE. UU. El empleo de la nisina como conservador de alimentos debería considerarse aceptable siendo la ingesta media diaria incondicional de 0-33.000 U/kg de peso. La nisina se elabora en algunos países como China, Rusia, Reino Unido, etc., y su empleo está permitido en numerosos países.

La nisina posee una acción inhibitoria en ciertas especies y en general sobre las bacterias grampositivas. No tiene gran influencia sobre las bacterias gramnegativas y no tiene ninguna acción sobre hongos y levaduras.

Las células vegetativas de ciertas bacterias grampositivas tienen una sensibilidad cambiante hacia la nisina, entre las que se encuentran microorganismos como *Bacillus*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Micrococcus* y *Streptococcus*.

Puesto que las bacterias gramnegativas no son afectadas, el empleo de la nisina como conservador de alimentos no se puede contrarrestar con una mala higiene; ya que su escaso espectro antibacteriano y su estabilidad ácida determinan unas condiciones de aplicación diferentes.

Sólo puede emplearse cuando los microorganismos alterantes nisina-sensibles son prácticamente los únicos que están presentes en el alimento. Algunas especies de bacterias como *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Micrococcus* tienen una sensibilidad a la nisina expresada de manera distinta. La misma sensibilidad la tienen las especies formadoras de esporas *Bacillus* y *Clostridium*, lo cual juega el papel más decisivo para la determinación de la vida útil de productos alimenticios procesados térmicamente.

También es termoestable especialmente en condiciones de acidez; de aquí que la nisina se pueda emplear como adyuvante del tratamiento térmico. El calor aplicado puede reducirse a sólo el necesario para destruir *Clostridium botulinum*, ya que es el anaerobio esporulado más nisina-resistente. Este menor tratamiento térmico mejora la calidad del producto y presenta mejores condiciones de almacenamiento, principalmente a altas temperaturas. Cuando la legislación lo permite la nisina no sólo se emplea para prevenir el abombamiento de las latas sino también para conservar el chocolate con leche o el queso procesado, ya que la eficacia de la nisina ya está demostrada en los quesos tipo ricota en los que se determinó la eficacia de la nisina para controlar la invasión del alimento por *Listeria monocytogenes*. En un experimento en el que se prepararon los quesos a partir de leche no pasteurizada, se comprobó que en aquellos en los que se había añadido nisina como conservante el crecimiento de bacterias fue mucho menor que aquellos en los que no se habían añadido nisina³⁷. Además la industria la utiliza para conservar guisantes, alubias en salsa, etc.

Por tanto, la nisina presenta un efecto preservante para muchos productos. La estabilidad de la nisina en medio ácido hace posible realizar procesos térmicos de productos sin pérdidas visibles de la actividad preservadora³⁷.

La aplicación de la nisina se ha demostrado efectiva para la preservación de los siguientes productos³³⁻³⁹:

- Queso y preparaciones de queso procesado.
- Productos como hongos que están enlatados.
- Leche pasteurizada y esterilizada.
- Postres de leche, que incluyan harinas, azúcar, crema o leche.
- Es usada además en sopas en lata, productos de tomate enlatados, pimienta, espárragos, y otros vegetales enlatados.

Como observamos, las propiedades conservantes de la nisina se conocen desde muy antiguo. Es un antibiótico muy efectivo contra las bacterias grampositivas, sobre las que actúa bloqueando sus membranas. También se emplea para combatir bacterias esporuladas como *Clostridium botulinum* o *Bacillus cereus*, así como *Listeria monocytogenes*.

En la industria alimentaria la nisina se usa además en la elaboración de quesos, pero se ha demostrado la eficacia de esta sustancia para el almacenamiento de carne de ternera⁴⁰, en envases activos, ya que el uso de envases impregnados con nisina tiene un efecto antimicrobiano desde el inicio del almacenamiento, lo que unido a una baja temperatura hace que se pueda alargar la vida útil de la carne.

También, los microorganismos son los responsables de las fermentaciones y las transformaciones que convierten el zumo de uva en vino y posteriormente en vinagre. En estas fermentaciones, estos microorganismos producen cambios sustanciales en la composición, en el color y en los caracteres organolépticos que marcarán la calidad. Las bacterias lácticas y las bacterias acéticas son las dos familias bacterianas implicadas en estas transformaciones originadas en los vinos²⁹. Y se ha estudiado el utilizar la nisina para el control microbiológico del vino y como agente contra la formación de películas de biofilms bacterianos no deseados en las bodegas. A partir de un cultivo de una cepa de *Lactococcus lactis* con estatus QPS de la EFSA, se consiguió un extracto en condiciones similares a las enológicas que contenía nisina y era capaz de inhibir el crecimiento del 83,5% de las bacterias y además impedir la formación de biofilms de bacterias que presentaban esa capacidad alterante de los vinos y contaminantes. Por tanto, la nisina puede inhibir bacterias lácticas contaminantes del vino, y en las concentraciones adecuadas puede impedir la formación de biofilms indeseados, constituyendo por tanto una herramienta útil en el control microbiológico de los vinos y que podría ayudar a la disminución de los niveles de sulfitos que actualmente se utilizan en su elaboración.

Además, el uso de antimicrobianos en combinación con agentes quelantes muestra una mayor efectividad contra las bacterias gramnegativas. Las películas de en-

vasado con nisina incorporada en la estructura de la película, se analizaron por separado para la inhibición contra *Lactobacillus plantarum*. La nisina se usó en combinación con el ácido etilendinitrilotetraacético (EDTA)⁴¹ en películas y se evaluó la inhibición frente a *Escherichia coli*.

Se utilizaron dos métodos de formación de película de envasado para incorporar nisina en películas de proteínas biodegradables para determinar si las propiedades antimicrobianas podrían inducirse en la película. Los métodos de prensado en caliente y fundición se usaron para producir películas hechas de proteína de soja y zeína de maíz. Se cortaron muestras circulares de las películas terminadas, que luego se colocaron en un césped bacteriano, se incubaron y se midieron las zonas de inhibición. Tanto las películas colocadas como las prensas térmicas con nisina añadida, formaron películas y presentaron una inhibición del crecimiento bacteriano. La nisina retuvo sus propiedades bactericidas durante los procesos de prensado por calor y de formación de película fundida. Las películas que se colocaron mostraron zonas inhibitorias más grandes, en comparación con las películas termoprensadas, cuando se incorporan los mismos niveles de nisina. *L. plantarum* fue inhibido por películas que contenían nisina, y la adición de EDTA aumentó el efecto inhibitorio de las películas frente a *E. coli*^{6,7}.

La nisina se puede anclar en las películas de celulosa de los embalajes, injertando los grupos amino de nisina y los grupos de aldehído de películas de celulosa oxidadas, obteniendo así un material seguro y biodegradable para el embalaje de alimento^{12,39}, resultando satisfactorio al formar películas de celulosa ancladas a la membrana; la estructura fue caracterizada por Fourier transformando la espectroscopia infrarroja y explorando la microscopía de electrones, y termogravimetría. Este estudio desarrolló un proceso fácil y natural de anclar nisina en la celulosa oxidada por una reacción de base de Schiff simple para el embalaje a largo plazo antimicrobiano activo de alimentos. Este es el primer informe de tal embalaje que tenemos⁷.

Efectividad y modo de acción de la nisina

El modo de acción de una sustancia inhibitoria frente a una célula sensible puede ser bacteriolítico, bacteriostático o bactericida. El primero implica la muerte celular seguida de una lisis, con la añadida disminución de la densidad óptica (DO). El modo de acción bactericida produce también muerte celular que se manifiesta en la disminución en el conteo de colonias pero sin lisis y por consiguiente la densidad óptica se mantiene constante. El modo de acción bacteriostático no produce muerte celular pero detiene el crecimiento, por lo cual, sin muerte celular, el conteo de colonias y la densidad óptica se mantienen constantes^{6,8}.

En la figura 3 puede observarse el efecto producido por el agregado de nisina. La figura 3a exhibe el modo de acción de la bacteriocina a pH 6.5, donde claramente se visualiza la disminución de la densidad óptica posterior al agregado de la misma. Con la adición de nisina, el número de microorganismos presentes fue menor a 10³ UFC/ml. De lo expuesto, se demuestra que el modo de acción de nisina sobre *L. fructivorans* a pH cercano a la neutralidad es bacteriolítico. Mientras que la figura 3b, muestra cómo el agregado de la bacteriocina provoca que las lecturas de DO se mantengan constantes en el tiempo de experimentación. Del recuento en placa se observa que el modo de acción de nisina sobre *L. fructivorans* a pH 3,5 es bactericida ya que el número de microorganismos disminuyó con el transcurso del tiempo.

De los estudios basados en las características catiónicas e hidrofílicas de la nisina, se ha demostrado que son dos los mecanismos que explican el modo de acción de la nisina sobre la permeabilización de la membrana celular: 1) las bacteriocinas actúan como un complejo de "poración" en el cual los monómeros de la misma se unen, insertan y oligomerizan en la membrana citoplasmática para formar un poro y 2) las bacteriocinas desestabilizan la membrana a modo de un detergente.

Los resultados de muchos estudios tienden a apoyar el modelo de la formación de poros sobre el que propone una acción tipo detergente. En la figura 4, se resume el

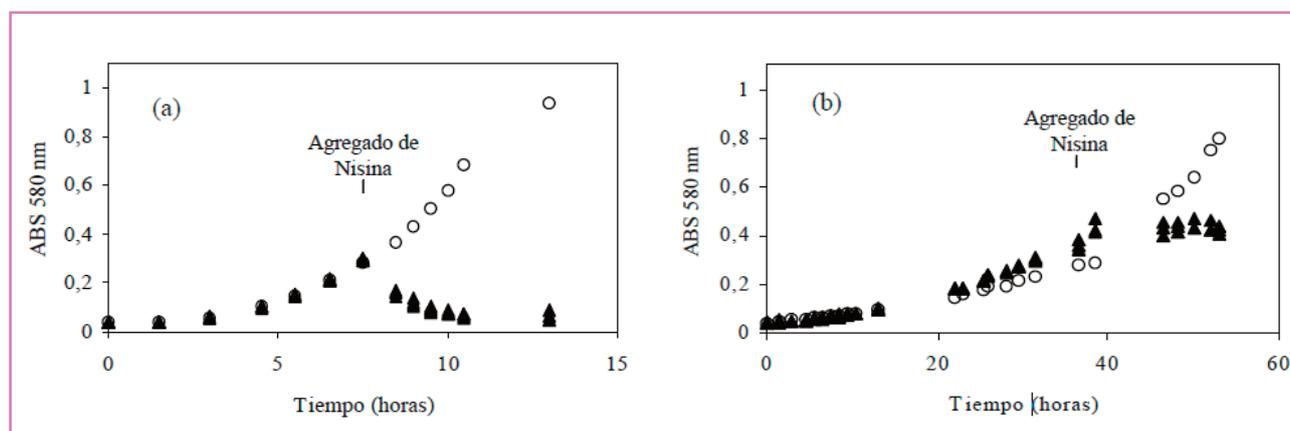


Figura 3. Crecimiento de *Lactobacillus fructivorans* a pH 6,5 (a) y 3,5 (b) sin el biopreservador (o) y en presencia de 2.000 ppm de nisina.

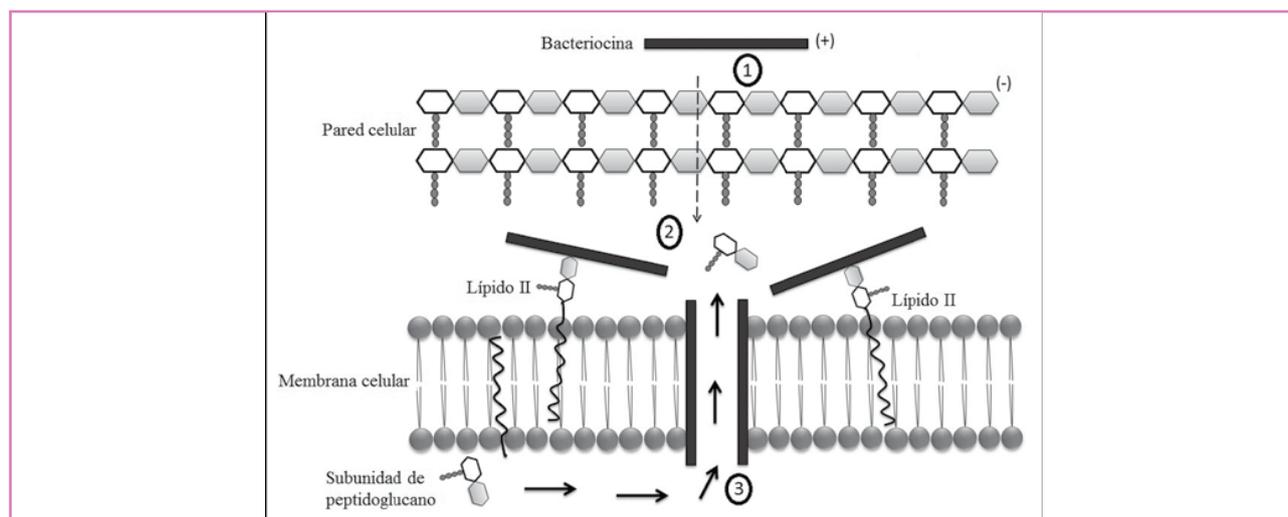


Figura 4. Estudio del modelo que muestra el mecanismo dual de actuación de la nisina de *Lactococcus lactis*⁴².

modelo que muestra el mecanismo de acción dual de la nisina de *Lactococcus lactis*⁴². En el paso 1, la nisina posee una carga positiva que incrementa su interacción con las cargas negativas de los componentes de la pared celular. En el paso 2, la nisina se une al lípido II, principal transportador de las subunidades de peptidoglucano del citoplasma a la pared celular interfiriendo con su síntesis, lo que lleva a la bacteria a muerte celular. En el paso 3, varias moléculas de nisina utilizan al lípido II para fijarse e insertarse en la membrana celular y empezar la formación de poros, con lo cual se produce en la muerte celular de la bacteria.

Conclusiones

La nisina es un aditivo utilizado en la industria de alimentos como sustancia conservadora. Entre sus aplicaciones se encuentran productos lácteos, productos procesados, comidas y platos principales, postres y helados, sopas, salsas y condimentos, jugos de frutas, en panadería, en guarniciones y acompañamientos, etc. Actúa frente a las bacterias grampositivas, como *Clostridium ssp.* y es estable en pH ácido y algo termosensible. El organismo la degrada y no produce resistencia cruzada con otros antibióticos, por lo que no es tóxica para las personas.

El estudio de las propiedades físicas y químicas, modos de acción y relaciones entre estructura y función de las bacteriocinas es necesario a fin de evaluar sus potenciales aplicaciones en alimentos.

Los resultados de los diferentes estudios demuestran que 2.000 ppm de nisina comercial tienen efecto bacteriolítico sobre *L. fructivorans* a pH 6,5, mientras que a pH 3,5 presenta un modo de acción bactericida. Los estudios realizados sobre la efectividad del biopreservador se complementarán con ensayos a distintos valores de pH y concentración de nisina a fin de proponer un modelo integral sobre sus mecanismos de acción.

El estudio del Panel de la EFSA de Aditivos, Aromas, Coadyuvantes Tecnológicos y Materiales en Contacto con Alimentos, ha concluido que la extensión de uso propuesta para la nisina como aditivo para el queso no cu-

rado, a un nivel máximo de 12 mg/kg y para productos cárnicos con tratamiento térmico a un nivel máximo de 25 mg/kg no supone ningún riesgo para la seguridad alimentaria.

Bibliografía

- 1 Cintas LM, Casaus MP, Herranz C, Nes IF, Hernández PE. Review: bacteriocins of lactic acid bacteria. *Food Science Technology International*. 2001; 7(4):281-305.
- 2 Beshkova D., Frengova G. Bacteriocins from lactic acid bacteria: microorganisms of potential biotechnological importance for the dairy industry. *Engineering in Life Sciences*. 2012; 12(4):1-14.
- 3 Abriouel H, Franz CMAP, Omar, N.B, Gálvez, A. Diversity and applications of *Bacillus bacteriocins*. *FEMS Microbiology Reviews*. 2011; 35(1):201-232.
- 4 Duffes F. Improving the control of *Listeria monocytogenes* in cold smoked salmon. *Trends in Food Science & Technology* 1999; 10(6-7): 211-216
- 5 Aymerich T, Garriga M, Ylla J, Vallier J, Monfort JM, Hugas, M. Application of enterocins as biopreservatives against *Listeria innocua* in meat products. *Journal of Food Protection*. 2000; 63:721-726.
- 6 Beristain-Bauza SC, Palou E, López-Malo A. Bacteriocinas: antimicrobianos naturales y su aplicación en los alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos* 2012; 6(2): 64-78.
- 7 Wu H, Teng C, Liu B, Tian H, Wang J. Characterization and long term antimicrobial activity of the nisin anchored cellulose films. *Int J Biol Macromol*. 2018; 113: 487-493.
- 8 Núñez Griselda A, Cayré María E, Castro Marcela P, Garro Óscar A. Efectividad y modo de acción de nisina sobre *Lactobacillus fructivorans* [Internet]. Consultado 30 marzo 2018. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2002/08-Exactas/E-004.pdf>.
- 9 Bazin, M. J., Wood, A. P., Paget-Brown, D. Analysis of microbial growth data. En: Rhodes, P. M., Stanbury, P. F. (Eds.). 1997. *Applied Microbial Physiology*. A

- practical Approach. IRL Press. Oxford, 1997: 193-211.
- 10 Chung HJ, Yousef AE. *Lactobacillus curvatus* produces a bacteriocin-like agent active against gram-negative pathogenic bacteria. *Food Science and Technology*. 2005; 25(614): 59-79.
 - 11 Ekbal, M., Ibrahim, A. y Elbarbary, H.A. Effect of bacteriocin extracted from *Lactobacillus acidophilus* on the shelf-life of pasteurized milk. *Journal of American Science*. 2012; 8(2): 620-626.
 - 12 Gálvez A, Abriouel H, López RL, Ben Omar N. Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *Int J Food Microbiol*. 2007;120(1-2):51-70.
 - 13 Cheigh, C-I. y Pyun, Y-R. Nisin biosynthesis and its properties. *Biomedical and Life Sciences*. 2005; 27(21):1641-1648.
 - 14 Du L, Somkuti J, Renye J, Huo, G.. Properties of durancin GI, a new antilisterial bacteriocin produced by *Enterococcus durans* 41D. *Journal of Food Safety*. 2011; 32: 74-83.
 - 15 Franchi M, Tribst A, Cristianini M. The effect of antimicrobials and bacteriocins on beer spoilage microorganisms. *International Food Research Journal*. 2012; 19(2):783-786.
 - 16 Grande, M., Lucas, R., Abriouel, H., Valdivia, E., Nabil, B., Maqueda, M., Martínez-Grande M, Abriouel H, López R, Valdivia E, Nabil B, Martínez-Cañamero MY, Gálvez, A. Efficacy of enterocin AS-48 against Bacilli in ready-to-eat vegetable soups and purees. *Journal of Food Protection*. 2007; 70:2339-2345.
 - 17 Gautam, N. y Sharma, N. Bacteriocin: safest approach to preserve food products. *Indian Journal Microbiology*. 2009; 49(3):204-211.
 - 18 Hassan, M., Kjos, M., Diep, D.B. y Lotfipour, F. Natural antimicrobial peptides from bacteria: characteristics and potential applications to fight against antibiotic resistance. *Journal of Applied Microbiology*. 2012; 1: 1-14.
 - 19 Jin, T. Inactivation of *Listeria monocytogenes* in skim milk and egg white by antimicrobial bottle coating with polylactic acid and nisin. *Journal of Food Science*. 2010; 75(2): M83-M88.
 - 20 Liang, Z., Mittal, G.S. y Griffiths, M.W. Inactivation of *Salmonella typhimurium* in orange juice containing antimicrobial agents by pulsed electric field. *Journal of Food Protection* 2002; 65(7):1081-1087.
 - 21 Montalbán-López, M., Sánchez-Hidalgo, M., Valdivia, E., Martínez-Bueno, M. y Maqueda, M. Are bacteriocins underexploited? Novel applications for old antimicrobials. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2011; 12(8):1205-1220.
 - 22 Pilet, M-F. y Leroi, F. Applications of protective cultures, bacteriocins and bacteriophages in fresh seafood and seafood products. In *Protective Cultures, Antimicrobial Metabolites and Bacteriophages for Food and Beverage Biopreservation*. 2011; 1: 1-21.
 - 23 Nieto-Lozano, J., Reguera-Useros, J., Peláez-Martínez, M., Sacristán-Pérez-Minayo, G., Gutierrez-Fernández, A. y Hardisson de la Torre, A. The effect of the pediocin PA-1 produced by *Pediococcus acidilactici* against *Listeria monocytogenes* and *Clostridium perfringens* in Spanish dry-fermented sausages and frankfurters. *Food Control* 2010; 21(5):679-685.
 - 24 Riley M.A, Wertz J.E. Bacteriocins: evolution, ecology and application. *Annual Review of Microbiology*. 2002; 56:117-137.
 - 25 Zouhir A, Hammami R, Fliss I, Hamida, JB. A new structure-based classification of gram-positive bacteriocins. *Protein Journal*. 2010; 29(6):432-439
 - 26 Saldaña G, Minor-Pérez H, Raso, J, Álvarez I. Combined effect of temperature, pH, and presence of nisin on inactivation of *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* by pulsed electric fields. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2011; 8(7):797-802.
 - 27 Šušković J, Kos B, Beganović J, Leboš A, Habjanič K, Matošić S. Antimicrobial activity - the most important property of probiotic and starter lactic acid bacteria. *Food Technology and Biotechnology*. 2010; 48(3):296-307.
 - 28 Settanni, L. y Corsetti, A. Application of bacteriocins in vegetable food biopreservation. *International Journal of Food Microbiology*. 2008; 121: 123-138.
 - 29 Delves-Broughton J, Blackburn P, Evans RJ, Hugenholtz J. Applications of the bacteriocin, nisin. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1996;69(2):193-202.
 - 30 Mondragón Preciado G, Escalante Minakata P, Osuna Castro JA, Ibarra Junquera V, Morlett Chávez JA, et al. Bacteriocinas: características y aplicación en alimentos. *Investigación y Ciencia*, 2013; 21(59): 64-70.
 - 31 Leidy Sierra L, Olga Montoya C, Héctor J. Ciro-V. Evaluación de la nisina como sustancia inactivadora de *Bacillus licheniformis* en el extracto líquido de café. *Rev.MVZ Córdoba* 2013; 18(Supl): 3715-21.
 - 32 E234 Nisina. Aditivos Alimentarios. (Internet). Consultado el 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.aditivos-alimentarios.com>.
 - 33 Piña Suárez MA, Uribe Díaz C, Regalado González C, Amaya Llano SL, Castaño Tostado E, García Almenárez BE. Producción de nisina por *Lactococcus lactis* uq2 usando suero lácteo suplementado y evaluación de su actividad después del secado por aspersión. *Ciencia@UAQ*. 2011; 4(2): 47-55.
 - 34 Romero-Machado E; Héctor-Ardiansa E. Efecto de la nisina sobre la conservación del helado tipo italiano. *Revista Ciencia UNEMI* 2016; 9(20): 93 -99.
 - 35 Araújo Vidal D, Maestre Peralta A, Mendoza López J. Nisina: una alternativa para la bioconservación del queso costeño del caribe colombiano. *Ciencia Tecnología e Innovación en Salud*. 2016; 1: 42-48.
 - 36 Zhang Z, Vriesekoop F, Yuan Q, Liang H. Effects of nisin on the antimicrobial activity of d-limonene and its nanoemulsion. *Food Chem*. 2014; 150: 307-12.
 - 37 Davies EA, Bevis HE, Delves-Broughton J. The use of the bacteriocin, nisin, as a preservative in ricotta-type cheeses to control the food-borne pathogen *Listeria monocytogenes*. *Lett Appl Microbiol*. 1997;24(5):3 43-6.
 - 38 Aasen IM, Markussen S, Moretro T, Katla T, Axelsson L, Naterstad K. Interactions of the bacteriocins sa-

- kacin P and nisin with food constituents. *Int J Food Microbiol.* 2003; 87(1-2): 35-43
- 39 Bari ML, Ukuku DO, Kawasaki T, Inatsu Y, Isshiki K, Kawamoto S. Combined efficacy of nisin and pediocin with sodium lactate, citric acid, phytic acid, and potassium sorbate and EDTA in reducing the *Listeria monocytogenes* population of inoculated fresh-cut produce. *J Food Prot.* 2005; 68(7): 1381-7.
- 40 Gharsallaoui A, Oulahal N, Joly C, Degraeve P. Nisin as a Food Preservative: Part 1: Physicochemical Properties, Antimicrobial Activity, and Main Uses. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(8):1262-74
- 41 Gharsallaoui A, Joly C, Oulahal N, Degraeve P. Nisin as a Food Preservative: Part 2: Antimicrobial Polymer Materials Containing Nisin. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(8):1275-89.
- 42 Olguín Ceron JB, Sotomayor Castellanos JR. Plástico higrotérmico de madera de *Quercus scytophylla*. *Investigación y Ciencia* 2013; 59: 25-33.

REVISIÓN



Gac Med Bilbao. 2019;116(4):174-180

Urticaria crónica y factores psicosociales: reconocimiento, diagnóstico y manejo

Jáuregui Ignacio, Segurola Aritza, Seras Yolanda, Sánchez-de-Vicente Javier, Martínez-Antón María-Dolores, Irazábal Begoña, Gamboa Pedro-M

Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, Hospital Universitario Cruces, Servicio de Alergia, Barakaldo, Euskadi, España

Recibido el 14 de febrero de 2019; aceptado el 28 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Urticaria crónica.
Calidad de vida relacionada con la salud.
Factores psicosociales.
Antihistamínicos.
Omalizumab.
Terapia anti-IgE.

Resumen:

La urticaria crónica es un trastorno de baja morbilidad, pero con un impacto importante en la vida diaria del paciente y un componente psicosomático esencial. El curso desfavorable de la enfermedad se asocia frecuentemente con trastornos de ansiedad o depresión, causando a su vez una mayor afectación clínica, en un círculo vicioso que a menudo requiere un enfoque biopsicosocial y una apropiada valoración psicológica. La interrupción del sueño por el prurito puede ser uno de los mayores impactos funcionales en la urticaria no tratada; con todo, el uso de antihistamínicos sedantes se considera contraindicado en la actualidad, ya que fragmentan el sueño nocturno y solo aumentan la somnolencia diurna. La introducción de terapias biológicas anti-IgE ha cambiado sustancialmente las perspectivas de los pacientes más refractarios a otros tratamientos, disminuyendo también los efectos funcionales de los trastornos psicológicos asociados.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic urticaria.
Health-related quality of life.
Psychosocial factors.
Antihistamines.
Omalizumab.
Anti-IgE therapy.

Chronic urticaria and psychosocial factors: recognition, diagnosis and management

Abstract:

Chronic urticaria is a disease with low mortality, but with a great impact on patient's daily life and a substantial psychosomatic element. A poor outcome in this disease is frequently associated with anxiety or depression disorders, which in turn causes a greater clinical involvement, in a vicious circle that often requires a biopsychosocial approach and an appropriate psychological assessment. The interruption of sleep by pruritus may be one of the greatest functional impacts in untreated urticaria. However, the use of sedating antihistamines is considered contraindicated at present, since they provoke a fragmented nocturnal sleep, increasing only daytime sleepiness. The introduction of anti-IgE biological therapies has substantially changed the perspectives of chronic urticaria patients re-

factory to other treatments, and has also decreased the functional effects of the associated psychological disorders.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Urtikaria kroniko eta factorea psikosozialak: aitortza, diagnostikoa eta kudeaketa

Laburpena:

Urtikaria kronikoa morbiditate eta hilkortasun baxuko nahaste bat da, baina gaixoaren eguneroko bizitzan eragiten du eta osagai psikosomatiko handia du. Gaixotasuna antisietatearekin edo depresioarekin lotzen da. Horrek, aldi berean, inplikazio kliniko handiagoa eragiten du, ikuspegi biopsikosoziala eta ebaluazio psikologiko egokia eskatzen duen gurpil zirkulua. Hazka-nahia eragindako insomnia arazo handienetako bat izan daiteke; baina antihistaminiko klasikoek ez dira komenigarriak insomnia hobetzeko, eguneko logura sortzen dutelako. Anti-IgE tratamendu biologikoek gaixo larrien pronostikoa aldatu dute, baita nahaste psikologikoekin lotutako ondorio funtzionalak ere.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Urtikaria kronikoa.
Osasunarekin lotutako bizi-kalitatea.
Factorea psikosozialak.
Antihistaminiko.
Omalizumab.
Anti-IgE tratamendu biologikoak.

Introducción

Las patologías cutáneas de origen inmune más habituales, como la dermatitis atópica o la urticaria, no se consideran patologías graves, al estar asociadas con una mortalidad baja o nula. Sin embargo, se trata de enfermedades crónicas con una alta prevalencia e impacto en la vida del paciente afectado, y por tanto un alto coste económico y social. En este tipo de trastornos se hace especialmente importante la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CdV), un concepto subjetivo referido a los efectos funcionales de una enfermedad y su tratamiento, más allá de la simple intensidad de los síntomas¹, y un indicador básico en muchas pato-

logías crónicas y en la eficacia comparada de sus tratamientos.

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad caracterizada por aparición episódica y frecuente de habones pruriginosos, fugaces y evanescentes, no desencadenados por ningún estímulo externo o factor exógeno identificable, y recurrentes por un periodo de al menos seis semanas, con o sin angioedema asociado (figura 1). La UC puede ser espontánea y/o inducible por factores físicos o alérgenos de contacto. La UC espontánea (UCE) se considera en la actualidad un trastorno autoinmune, en el que se produce una activación recurrente de mastocitos y basófilos debida a varios autoantígenos, como el receptor de alta afinidad para la inmunoglobulina E (FcER-1) o la interleucina (IL)-24². La dificultad en su diagnóstico causal, la falta de marcadores biológicos para su seguimiento y de una terapia definitiva, han hecho necesaria una serie de documentos de consenso sobre su clasificación, diagnóstico y manejo^{3,4,5}.

Todos los médicos que tratan pacientes con UC desde la atención primaria, la dermatología y la alergología suelen estar de acuerdo en que se trata de una enfermedad problemática, que consume más tiempo y más recursos que otras enfermedades comunes en la práctica diaria, con enfermos más demandantes y menos satisfechos con los tratamientos convencionales⁶. Y es que los síntomas de la UC afectan a una amplia gama de actividades diarias, desde el nivel del cuidado personal hasta el rendimiento laboral y las relaciones sociales.

En la valoración de la CdV en la UC se han utilizado diversos índices y cuestionarios genéricos y específicos de enfermedad cutánea, así como cuestionarios específicos de UC y de angioedema (tabla I). Mediante estos instrumentos psicométricos validados, en las últimas dos décadas se ha comparado a los pacientes con UC con controles sanos^{7,8,9}, con otras enfermedades cutáneas¹⁰ o incluso con otros enfermos graves, como cardiopatas pendientes de cirugía cardíaca¹¹ (figura 2), y todos los



Figura 1. Urtikaria.

Tabla I
Instrumentos psicométricos de calidad de vida más utilizados en la urticaria crónica¹²

Cuestionarios genéricos

Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36)
Medical Outcomes Survey Short Form-12 (SF-12)
Nottingham Health Profile (NHP)
Satisfaction Profile (SAT-P)
Euro-QoL
WHO QoL Assessment-Brief (WHOQOL-BREF)
Work Productivity and Activity Inventory (WPAI-AS)

Cuestionarios específicos de enfermedad cutánea

Dermatology Quality of Life Index (DQLI)
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)
Dermatology Quality Of Life Scales (DQOLS)
Dermatology- Specific Quality of Life (DSQL)
Skindex-29
Skindex-16
VQ- Dermato

Cuestionarios específicos de urticaria crónica

Chronic Urticaria and Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL)
Urticaria Control Test (UCT)

estudios coinciden en que los sujetos con UC se ven más afectados en su vida diaria que otros pacientes en aspectos como el sueño, la conducta alimentaria, la actividad laboral y el funcionamiento general físico y psicológico (tabla II)¹².

El estrés y los factores psicosociales en la urticaria

La urticaria y otras enfermedades cutáneas inflamatorias e inmunes se contemplan hoy en día como una conjunción de factores biológicos sobre los que actúa el entorno psicosocial, en un círculo vicioso en el que neuropéptidos, hormonas, citocinas y otros mediadores interactúan entre sí con comunicación bidireccional entre el sistema neuroendocrino y la piel¹³.

Se considera que los factores psicológicos y psiquiátricos juegan un papel muy importante en, al menos, el 30% de las enfermedades cutáneas, especialmente las que cursan con prurito o causan problemas estéticos en áreas visibles¹⁴. En lo que se refiere a la UC, parece evidente que el componente psicossomático está detrás de una gran proporción de los enfermos, aun cuando permanezca en gran parte invisible al clínico¹⁵.

Como ocurre en otras enfermedades cutáneas que cursan con prurito, el estrés psicológico está muy imbricado con los brotes y el curso de la UC y sobre todo, en la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud¹⁶.

Por otra parte, es indudable una asociación potente de la urticaria crónica con algunas enfermedades psiquiátricas en estos pacientes, como trastornos de ansiedad o depresión, en un círculo vicioso en el que es difícil dilucidar cuál fue el trastorno originario, lo que algunos autores han venido a llamar el enigma del huevo o la gallina¹⁷.

En este tipo de paciente se consideran especialmente importantes una adecuada valoración psicológica y un enfoque biopsicosocial¹⁵. Y en aquellos enfermos en los que se pueda percibir que el estrés psicológico y/o algún tipo de trastorno mental contribuyen a empeorar el curso de la UC, estaría indicada una valoración psiquiátrica reglada¹⁴, aunque a menudo sea difícil decidir qué pacientes derivar al psiquiatra y qué intervenciones posteriores beneficiarían más a estos enfermos.

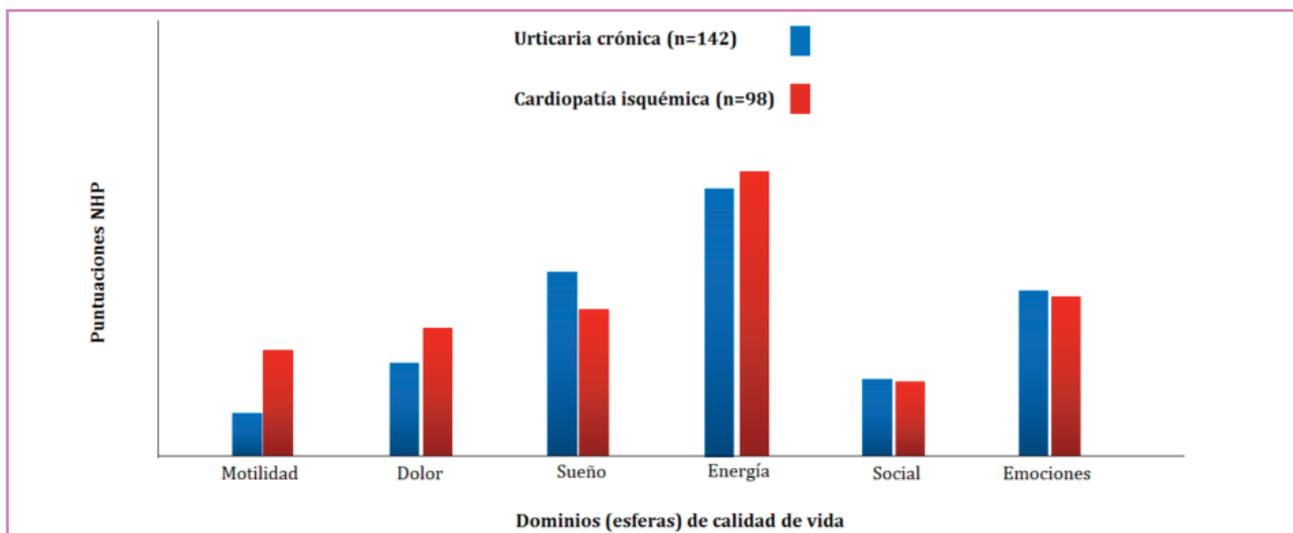


Figura 2. Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud (CdV) mediante el cuestionario genérico Nottingham Health Profile (NHP) en enfermos con urticaria crónica y enfermos con cardiopatía isquémica pendientes de cirugía cardíaca. A mayores puntuaciones NHP corresponde peor calidad de vida (O'Donnell BF et al¹¹).

Tabla II
Estudios de calidad de vida relacionada con la salud (CdV) en urticaria crónica

Estudio	Ref.	Año	n	Herramientas	Resultados
Grob (Francia)	10	2005	466-UC 464-Psoriasis 426-DA	VQ-Dermato	PSO & DA ↓ autopercepción, vida social, ocio UC & DA ↓ actividades diarias UC, DA, PSO = impacto psicológico
Staubach (Alemania)	7	2006	100-UCE 96-Controles sanos	Skindex-29	UCE - Peor puntuación en todos los dominios (esferas) de CdV
Özkan (Turkey)	8	2007	84-UCE 75-Controles sanos	SF-36	UCE - Peor puntuación en todos los dominios (esferas) de CdV
Engin (Turkey)	9	2008	73-UCE 34-Controles sanos	WHOQOL-BREF	UCE - Peor puntuación en los subdominios físico y mental

¿Es la urticaria una enfermedad psicósomática?

Ya en 1940, Stokes describía hipotéticos 'elementos psiconeurógenos anormales' en determinadas enfermedades cutáneas, que aparecían en la mayoría de pacientes con UC, frente a una proporción mucho menor en aquellos con psoriasis o acné¹⁸. A lo largo de la historia se han llevado a cabo cientos de estudios transversales y caso-control que de alguna forma demuestran la presencia de factores psicosociales en la UC, y también se ha intentado asociar a los pacientes con urticaria crónica con determinados rasgos de personalidad: rasgos ansiosos¹⁹, afrontamiento negativo, necesidad de aprobación, dependencia, sumisión, o mayor alexitimia (incapacidad del sujeto para identificar y expresar las emociones propias) que en la población normal²⁰.

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 22 estudios escogidos entre 114 considerados válidos

a lo largo de 70 años, el análisis estimó una prevalencia agrupada de psicopatología y/o factores psicosociales de 46% en series de pacientes con UC, a pesar de la gran heterogeneidad de los estudios¹⁷.

Para valorar la presencia o no de factores psicosociales y/o psicopatología en los estudios transversales o caso-control llevados a cabo sobre la cuestión, se han empleado distintas entrevistas clínicas estructuradas de enfermedad mental, en combinación con cuestionarios validados de ansiedad y depresión¹⁷ (tabla III). En algunos casos se han empleado, además, test de personalidad²¹.

Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentemente descritas en pacientes con UC son los trastornos de ansiedad y depresión, los trastornos somatomorfos o de conversión, las distimias o el síndrome de estrés postraumático^{18,22,23}. Entre los trastornos de ansiedad, es especialmente frecuente la agorafobia, presente en el

Tabla III
Algunos instrumentos de valoración psicológica y psiquiátrica en el enfermo dermatológico¹⁴

Entrevistas clínicas estructuradas

Entrevista Clínica Estructurada del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales – Ejes I y II [DSM-III/IV Axis I & II (SCID-I/SCID-II)]

Mini-Entrevista Diagnóstica Internacional de Enfermedades Mentales [Mini International Diagnostic Interview for Mental Disorders (mini-DIPS)]

Cuestionarios validados de enfermedad mental

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión / Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Inventario Multidimensional de Angustia/ Multidimensional Anger Inventory

Inventarios Beck de Ansiedad y Depresión / Beck Anxiety (BAI) and Depression (BDI) Inventories

Lista de Síntomas-90 Revisada / Symptom Checklist-90 Revisited (SCL-90R)

Despistaje de Síntomas Somatomorfos/ Screening for Somatoform Symptoms (SOMS)

15% de una muestra de 100 enfermos con UC²². Y parece probado que entre estos enfermos con comorbilidad psiquiátrica se dan las peores puntuaciones en los cuestionarios de CdV específicos de enfermedad cutánea⁷.

Por otra parte, existe cierta evidencia de que estos trastornos de ansiedad y depresión podrían ser más frecuentes en el dermatografismo sintomático, en el cual los pacientes atribuyen al estrés psicológico hasta el 44% de los brotes agudos²⁴; y menos frecuentes en la UCE con auto-reactividad cutánea (prueba cutánea positiva al suero propio)²⁵.

Manejo de los enfermos con urticaria crónica y comorbilidad psiquiátrica

En los pacientes en los que sospechamos un potente componente psicosocial, el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (en inglés, *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders DSM*) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) aconseja para este tipo de pacientes¹⁴:

- Un enfoque biopsicosocial, que tenga en cuenta el papel relativo de distintos factores en cada individuo: por ejemplo, la intensidad de la enfermedad en áreas muy desfigurantes (cara, cuello, senos, genitales...).
- Una valoración psicológica a todos los pacientes, estimando el impacto en su calidad de vida (mediante cuestionarios validados), el papel del estrés en el curso de la enfermedad o la presencia de acontecimientos vitales estresantes.
- Una evaluación psiquiátrica en aquellos pacientes que creamos que puedan necesitarlo (mediante una historia clínica estructurada).

En los pacientes en los que demostramos psicopatología o un componente psicosocial importante, se han demostrado útiles en diversos estudios^{14,26} las psicoterapias de grupo, la terapia familiar en el caso de niños y adolescentes, y la psicoterapia individual. En cuanto al tratamiento psicotropo, en la UC se han empleado antidepressivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, o los antidepressivos tricíclicos, incluyendo la amitriptilina o la doxepina¹⁴; unos y otros actúan sobre el prurito mediante la disminución de la sensibilidad neuronal central²⁷ y los tricíclicos tienen además acción antihistamínica. También se han empleado benzodiazepinas o neurolepticos en función de la psicopatología asociada.

El tratamiento de primera línea recomendado para la UC son los antihistamínicos H1 de segunda generación en dosis licenciadas, dosis que se considera pueden aumentarse hasta cuatro veces en pacientes que no responden²⁸. Pero casi todos los antihistamínicos pueden producir mayor o menor actividad depresora del sistema nervioso central (somnolencia, lasitud, mareo, incoordinación, aumento del tiempo de reacción), ya que la histamina es un neurotransmisor fundamental en los ritmos sueño-vigilia y los antihistamínicos parecen intervenir de forma negativa y positiva, respectivamente, sobre las fases REM (Rapid Eye Movement) y no-REM del sueño²⁹.

En la UC, la somnolencia producida por antihistamínicos sedantes no parece ser un condicionante, ya que los estudios de calidad de vida han mostrado que el sueño puede ser uno de los mayores impactos funcionales para los pacientes no tratados³⁰; de hecho, en la UC se mantiene la costumbre extendida de prescribir antihistamínicos de primera generación en dosis fraccionadas o en dosis única nocturna, sin ningún estudio que lo avale o respalde. Sin embargo, los antihistamínicos sedantes no aumentan en realidad la somnolencia nocturna sino todo lo contrario; al fragmentar el sueño nocturno, producen somnolencia diurna, y se han asociado con menor rendimiento escolar y laboral y más accidentes domésticos y de tráfico que los antihistamínicos de segunda generación, por lo que el uso de antihistamínicos sedantes en la UC se desaconseja expresamente³¹.

Como tratamiento de tercera línea en la UC, la primera recomendación en las guías de manejo de la enfermedad^{3,5} es el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, aprobado como terapia complementaria para UC refractaria a antihistamínicos a altas dosis en pacientes adultos y adolescentes. La introducción de esta terapia biológica (y otras en desarrollo) en el tratamiento de la UC más refractaria ha resultado muy eficaz, cambiando sustancialmente las perspectivas y la calidad de vida de la mayoría de estos pacientes, y disminuyendo también, lógicamente, los efectos y la gravedad de sus comorbilidades psiquiátricas³².

Conclusiones

- La urticaria crónica no se considera una enfermedad grave, al estar asociada con una baja o nula mortalidad, pero la dificultad en su diagnóstico etiológico, la falta de biomarcadores de seguimiento, la persistencia de sus síntomas y la visibilidad de sus signos provocan un gran impacto en la vida del paciente.
- El componente psicosomático está detrás de una gran proporción de los enfermos con urticaria crónica, en la que el estrés psicológico puede desencadenar brotes y suele empeorar el curso de la enfermedad. La enfermedad se asocia además frecuentemente con trastornos de ansiedad o depresión, y en este subgrupo de pacientes se consideran importantes un enfoque biopsicosocial y una apropiada valoración psicológica.
- El sueño puede ser uno de los mayores impactos funcionales en la urticaria no tratada, por lo que la somnolencia producida por antihistamínicos no parece ser un condicionante esencial en estos pacientes. Sin embargo, se desaconseja el uso de antihistamínicos sedantes, ya que fragmentan el sueño nocturno y aumentan la somnolencia diurna, asociándose con un menor rendimiento y más accidentes domésticos y de tráfico.
- La introducción de terapias biológicas anti-IgE en el tratamiento de la UC más refractaria ha cambiado esencialmente las expectativas de estos pacientes y el impacto de la enfermedad en sus actividades cotidianas, disminuyendo también los efectos funcionales de los trastornos psicológicos asociados.

Bibliografía

- 1 Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. En: Spilker B, edits. *Quality of life assessment in clinical trials*. New York: Raven Press, 1990:11-24.
- 2 Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3): 876-82.
- 3 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline on definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-1414.
- 4 Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective.; WAO Journal. 2012;5(11):125-47.
- 5 Bernstein JA, Lang DM, Kahn DA et al. Practice parameter: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-7.
- 6 Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, Maurer M. Cost-intensive, time-consuming, problematic? – How physicians in private practice experience the care of urticaria patients. *JDDG (Berlin)*. 2012; 10:341–347.
- 7 Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, Breuer P, Maurer M. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006;154:294-8.
- 8 Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyüköztürk S, Ozkan S, Colakoğlu B. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):29-33.
- 9 Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(1):36-40.
- 10 Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *BJD* 2005;152:289–295.
- 11 O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136:197-201
- 12 Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24 (2):80-6.
- 13 Arck P, Slominski A, Theoharides TC, Peters EMJ, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Investig Dermatol*. 2006; 126: 1697–1704.
- 14 Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: Epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4 (12): 833-842.
- 15 Broom BC. A reappraisal of the role of 'mindbody' factors in chronic urticaria. *Postgrad Med J*. 2010;86:365-370.
- 16 O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):89-104.
- 17 Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy*. 2013; 68: 131–141.
- 18 Stokes JH. The personality factor in psychoneurogenous reactions of the skin. *Arch Derm Syphilol*. 1940; 42:780-801.
- 19 Altınöz AE, Taşkintuna N, Altınöz ST, Ceran S. A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. *Adv Ther*. 2014;31(9):1000-7.
- 20 Willemsen R, Roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *Int J Dermatol*. 2008; 47:903–910.
- 21 Anasagasti JI, Peralta V, Harto A, Chinchilla A, Ledo A. Estudio de la personalidad en pacientes con urticaria crónica mediante el cuestionario 16-PF. *Rev Clin Esp*. 1986;178:177–80.
- 22 Staubach P, Dechene M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zezula P, Eckhardt-Henn A, Maurer M. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91: 557–561.
- 23 Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): An under-recognized comorbidity. *Clin Dermatol*. 2012;30: 351–354.
- 24 Schoepke N, Młynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermatographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 29.doi: 10.1111/jdv.12661
- 25 Weller K, Koti I, Makris M, Maurer M. Anxiety and depression seem less common in patients with autoreactive chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(8):870-3.
- 26 Buffet M. Facteurs psychologiques et urticaire chronique. *Ann Dermatol Venereol*. 2003; 130 :S145-59.
- 27 Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1375-90.
- 28 Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-On-toso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-65.
- 29 Unno K, Ozaki T, Mohammad S, Tsuno S, Ikeda-Sagara M, Honda K, Ikeda M. First and second generation H₁ histamine receptor antagonists produce different sleep-inducing profiles in rats. *Eur J Pharmacol*. 2012;683(1-3):179-85.
- 30 Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment

- usage and doctor–patient relation. *Allergy*. 2009;64:581-8.
- 31 Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010 65(4):459-66.
- 32 Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, Weller K. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2018; 73(3): 576–84.

NOTA CLÍNICA



Gac Med Bilbao. 2019;116(4):181-184

Manejo anestésico en la neurofibromatosis tipo 1: a propósito de un caso

Martínez-Juste José-Félix^a, Olagorta-García Silvia^a, Altemir-Trallero Jara^b

(a) Servicio Aragonés de Salud, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Servicio de Anestesiología y Reanimación, Zaragoza, Aragón, España

(b) Servicio Aragonés de Salud, Hospital General San Jorge, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Huesca, Aragón, España

Recibido el 16 de noviembre de 2018; aceptado el 10 de octubre de 2019

PALABRAS CLAVE

Neurofibromatosis tipo 1.
Anestesia general.
Mascarilla laríngea.

Resumen:

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen es una enfermedad hereditaria con baja incidencia cuya afectación multisistémica y su manejo anestésico específico, principalmente relacionado con la vía aérea, constituyen un reto para el anestesiólogo.

Se presenta el caso de una paciente con neurofibromatosis tipo 1 en la que se realizó una anestesia general utilizando una mascarilla laríngea y se repasa la bibliografía existente acerca de esta patología y sus peculiaridades en el manejo anestésico.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neurofibromatosis type 1.
General anesthesia.
Laryngeal mask.

Anesthetic management in neurofibromatosis type 1: a case report

Abstract:

Neurofibromatosis type 1 or von Recklinghausen's disease is a hereditary disease with low incidence whose multisystemic affection and specific anesthetic management, mainly related to the airway, constitute a challenge for the anesthesiologist.

We describe the case of a general anesthesia in a patient with neurofibromatosis type 1 using a laryngeal mask and we performed a review of the existing literature about this pathology and its anaesthetic management peculiarities.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

La neurofibromatosis es una enfermedad cuya característica principal es la tendencia a la formación de tumores en los tejidos derivados del ectodermo y del mesodermo. Se trata de una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante pudiendo distinguirse dos tipos; neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen y neurofibromatosis tipo 2 (NF2)¹. La NF1 es más frecuente que la NF2 con una incidencia de 1 cada 2.500–3.000 nacimientos y una prevalencia aproximada de 1 cada 4.000–5.000². La alteración del gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2 es la responsable de esta patología al provocar una disminución en los niveles de la proteína neurofibrina³. Los pacientes con NF1 pueden tener presentaciones clínicas muy variables siendo las manchas café con leche, los neurofibromas, las pecas axilares e inguinales, los gliomas ópticos, las displasias óseas y los nódulos de Lisch del iris los más frecuentes⁴. Además, puede asociarse con mayor frecuencia a tumores como feocromocitomas, rhabdomyosarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, tumores carcinoides y leucemia mielomonocítica juvenil^{5,6}. El manejo anestésico de estos pacientes resulta complicado debido principalmente a la patología sistémica asociada que presentan y a la posibilidad de encontrar un abordaje dificultoso de la vía aérea.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 37 años diagnosticada de NF1 y programada para la colocación de una cinta vaginal transobturadora libre de tensión, también denominada TOT por sus siglas en inglés (*trans obturator tape*), como tratamiento de su incontinencia urinaria. El diagnóstico de hipertensión y dos partos vaginales sin incidencias eran los únicos antecedentes médicos de interés. Su tratamiento habitual era enalapril. Las pruebas analíticas, el electrocardiograma y la radiografía de tórax eran normales. En la valoración de la vía aérea la paciente presentaba Mallampati grado II, buena movilidad cervical, adecuada apertura oral y distancia tiromentoniana mayor de 6,5 cm; a la exploración no se apreciaron neurofibromas en la lengua ni en la cavidad bucal y la paciente no refería síntomas de disnea o disfagia. Lo más llamativo era la presencia de múltiples neurofibromas principalmente en tórax y espalda con alguna lesión del tipo mancha café con leche y una marcada cifoescoliosis.

Ante el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) de la paciente, se realizaron pruebas complementarias que descartaron cualquier patología sistémica como causa de su hipertensión, catalogándose como hipertensión esencial. A pesar de la ausencia de signos predictores de vía aérea difícil, se realizó una laringoscopia indirecta en la que se apreció buena apertura glótica, adecuada movilidad de las cuerdas vocales y ausencia de lesiones neurofibromatosas laríngeas.

Al explicarle a la paciente las posibilidades anestésicas para su intervención, rechazó rotundamente la opción de anestesia locorregional mediante punción

lumbar, mostrando su preferencia por la anestesia general. Refería imposibilidad para la colocación de un catéter epidural como analgesia del parto en su primer embarazo tras múltiples intentos de punción, describiendo el episodio como traumático. Esto le llevó a no solicitar analgesia epidural en su segundo parto.

Se decidió realizar una anestesia general utilizando para la inducción 150 microgramos de fentanilo y 160 mg de propofol. Posteriormente se insertó una mascarilla laríngea tipo i-gel del número cuatro evitando la utilización de bloqueantes musculares tanto para su colocación como durante la cirugía. El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano inhalado alcanzando un valor de CAM de 0,8. Como analgesia se usó intraoperatoriamente una perfusión endovenosa de remifentanilo a unas dosis comprendidas entre 0,05 y 0,15 microgramos/kg/min, complementándose con 4 mg de cloruro morfíco y 50 mg de dexketoprofeno endovenosos. La ventilación de la paciente mediante la mascarilla laríngea transcurrió sin incidencias, manteniendo volúmenes pulmonares adecuados y una saturación de oxígeno del 99% durante toda la intervención. La intervención quirúrgica duró 25 minutos y la paciente permaneció estable hemodinámicamente en todo momento. Al finalizar la cirugía, la mascarilla laríngea fue retirada sin complicaciones presentando una buena ventilación espontánea. Posteriormente, se trasladó a la paciente a la Unidad de Reanimación Post-Anestésica donde permaneció bajo vigilancia durante una hora, y de ahí fue enviada a la planta de Ginecología. Recibió el alta hospitalaria a las 24 horas tras la intervención quirúrgica debido a la buena evolución.

Discusión

La afectación multisistémica, la posible dificultad en el abordaje de la vía aérea y la sensibilidad alterada a los bloqueantes neuromusculares hacen que el manejo de los pacientes diagnosticados de NF1 suponga un reto para cualquier anestesiólogo.

En la consulta preoperatoria deben valorarse las patologías sistémicas que asocia la NF1 y sus implicaciones anestésicas. En este caso, la HTA de la paciente obligó a realizar estudios complementarios para descartar patologías como estenosis de la arteria renal, coartación de aorta torácica o abdominal y feocromocitoma como posibles etiologías de su HTA. La HTA se presenta aproximadamente en el 6% de los pacientes con NF1, siendo lo más frecuente la HTA esencial. La estenosis de la arteria renal como causa de HTA en la NF1 se da en un 30% de los casos y el feocromocitoma en un 0,1-5,7% de ellos. La coartación aórtica es una causa muy poco frecuente de HTA en NF1⁷.

La anestesia locorregional raquídea podría resultar útil para evitar la manipulación de la vía aérea en los casos de sospecha de intubación difícil, aunque sólo puede realizarse una vez excluida la presencia de tumores o neurofibromas en el sistema nervioso central⁸. En el caso que se presenta, ante el rechazo explícito de la paciente a la anestesia raquídea y la probable dificultad para la realización de esta técnica debido a su

marcada escoliosis (que ya se intentó llevar a cabo en la paciente sin éxito), se optó por la anestesia general.

La dificultad en el manejo de la vía aérea representa una de las principales preocupaciones a la hora del manejo anestésico de los pacientes con neurofibromatosis.

Se estima que hasta un 5% de los pacientes con NF1 presenta alguna manifestación intraoral de la enfermedad⁹. La presencia de neurofibromas en las distintas estructuras de la vía aérea o en la región cervical, la macroglosia, las alteraciones mandibulares y las malformaciones óseas faciales pueden contribuir a una intubación dificultosa. Además, la aparición de síntomas de disnea, disfagia o cambios en el tono de voz debe alertar de una posible vía aérea difícil. La realización de una laringoscopia indirecta junto con pruebas de imagen cervicales y de la vía aérea ayudará a elaborar un plan adecuado de intubación endotraqueal⁷.

En la literatura están descritos dos casos de obstrucción de la vía aérea tras la inducción anestésica por presencia de neurofibroma lingual¹⁰ y neurofibroma en la glotis¹¹ que necesitaron traqueostomía urgente por imposibilidad de intubación orotraqueal.

En el caso aquí descrito, aunque en la exploración realizada por otorrinolaringología se descartó la presencia de neurofibromas en la vía aérea, se decidió utilizar la mascarilla laríngea como método de ventilación con el fin de evitar las posibles dificultades en la intubación endotraqueal de la paciente.

Revisando la bibliografía encontramos la controversia existente acerca de la acción de los bloqueantes neuromusculares en los pacientes con NF1. Numerosos artículos describen una sensibilidad aumentada a la succinilcolina y a los bloqueantes no despolarizantes¹²⁻²⁰. Aunque otros autores como Richardson et al²¹ descartaron respuestas anómalas con el uso de estos relajantes en la NF1. Además, se han descrito casos de apnea prolongada derivados del uso tanto de bloqueantes musculares despolarizantes como no despolarizantes en pacientes con NF1¹⁸. En nuestro caso, se decidió no utilizar bloqueantes neuromusculares para evitar una posible respuesta atípica de estos fármacos que podría derivar en la necesidad de mantener con ventilación asistida a la paciente una vez finalizada la intervención quirúrgica.

Ante la decisión de no realizar una intubación endotraqueal de la paciente y de evitar el uso de bloqueantes neuromusculares, la ventilación mediante mascarilla laríngea parecía la mejor opción puesto que se ha demostrado que las mascarillas laríngeas pueden ser utilizadas sin relajantes musculares obteniendo volúmenes ventilatorios y presiones en la vía aérea similares a los obtenidos en pacientes relajados^{23,24}. En el caso aquí descrito, se obtuvo una buena ventilación y una adecuada oxigenación durante toda la intervención mediante la utilización de la mascarilla laríngea sin necesidad de usar bloqueantes neuromusculares.

Conclusión

Con este caso proponemos la anestesia general utilizando una mascarilla laríngea una opción anestésica

adecuada en los pacientes con NF1, ya que presenta la ventaja de evitar tanto la intubación endotraqueal como el uso de relajantes neuromusculares, aunque sería necesaria la publicación de más casos similares en la literatura científica.

El estudio preoperatorio exhaustivo de estos pacientes, haciendo especial énfasis en la valoración de la vía aérea y de las patologías sistémicas asociadas, continúa siendo la herramienta imprescindible para la elección de la técnica anestésica en cada caso.

Bibliografía

- 1 Korf BR. Neurocutaneous syndromes: Neurofibromatosis I, neurofibromatosis 2, and tuberous sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1997; 10:131-136.
- 2 Scalzone M, Coccia P, Ruggiero A, Riccardi R. Neurofibromatosis type 1 clinical features and management. *Pediatr Med Chir.* 2009; 31(6):246-251.
- 3 Lee WY, Shin YS, Lim CS, Chung WS, Kim BM. Spinal anesthesia for emergency cesarean section in a pre-eclampsia patient diagnosed with type 1 neurofibromatosis. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65 6 Suppl: S91-2.
- 4 Lozada Y, Álvarez-Valiente H, Argüelles M. Estudio clínico de la neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol.* 1998 Nov; 27(159):792-5.
- 5 Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. *Cancer Genet.* 2011 May; 204(5):227-244.
- 6 Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom LG. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep; 29(9):1170-1176.
- 7 Hirsch NP, Murphy A, Radcliffe JJ. Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. *Br J Anaesth.* 2001 Apr;86(4):555-64.
- 8 Del Castillo AS, Brito M, Martínez J, Sardi N. Manejo anestésico en cesárea de urgencia en pacientes con enfermedad de von Recklinghausen: presentación de dos casos. *Rev Mex Anest.* 2009 Abril-Junio; 32(2):134-137.
- 9 Baden E, Pierce HE, Jackson WF. Multiple neurofibromatosis with oral lesions; review of the literature and report of a case. *Oral Surg* 1955;8: 263-80.
- 10 Crozier WC. Upper airway obstruction in neurofibromatosis. *Anaesthesia* 1987;42: 1209-11.
- 11 Reddy ARR. Unusual case of respiratory obstruction during induction of anaesthesia. *Can Anaesth Soc J.* 1972;19: 192-7.
- 12 Triplett WW, Ondrey J, McDonald JS. Case report: Anesthetic considerations in von Recklinghausen's disease. *Anesth Prog.* 1980; 27:63.
- 13 Sriganesh K, Chakrabarti D, Jadhav T, Venkataramaiah S. Airway neurofibroma. *Can J Anaesth.* 2015 Sep;62(9):1017-8.
- 14 Calva M, Zepeda S, Pablo JC, Fragoso F. Manejo anestésico en la enfermedad de von Recklinghausen. Reporte de un caso. *Rev Chil Anest.* 2018; 47:37-39.

- 15 Baraka A. Myasthenic response to muscle relaxants in von Recklinghausen's disease. *Br J Anaesth.* 1974; 46:701-4.
- 16 Yamashita M, Matsuki A. Muscle relaxant requirements in patients with von Recklinghausen's disease. *Br J Anaesth.* 1975; 47:1032.
- 17 Magbagbeola JA. Abnormal responses to muscle relaxant in a patient with von Recklinghausen's disease (multiple neurofibromatosis). *Br J Anaesth.* 1970; 42:710.
- 18 Manser J. Abnormal responses in von Recklinghausen's disease. *Br J Anaesth.* 1970; 42:183.
- 19 Nagao H, Yamashita M, Shinozaki Y, Oyama T. Hypersensitivity to pancuronium in a patient with von Recklinghausen's disease. *Br J Anaesth.* 1983; 55:253.
- 20 Naguib M, Al-Rajeh SM, Abdulatif M, Ababtin WA. The response of a patient with von Recklinghausen's disease to succinylcholine and atracurium. *Middle East J Anesthesiol.* 1988; 9:429-34.
- 21 Richardson MG, Setty GK, Rawoof SA. Responses to nondepolarizing neuromuscular blockers and succinylcholine in Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Anesth Analg.* 1996 Feb;82(2):382-5.
- 22 Chen BZ, Tan L, Zhang L, Shang YC. Is muscle relaxant necessary in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery with a ProSeal LMA™? *J Clin Anesth.* 2013 Feb;25(1):32-5.
- 23 Tulgar S, Boga I, Cakiroglu B, Thomas DT. Short-lasting pediatric laparoscopic surgery: Are muscle relaxants necessary? Endotracheal intubation vs. laryngeal mask airway. *J Pediatr Surg.* 2017 Nov;52(11):1705-1710.

NOTA CLÍNICA



Gac Med Bilbao. 2019;116(4):185-188

Enfermedad de Scheuermann

Ulloa-Bahamonde Lucas^a, Lago-Souto Ramón^b, Zárata-Oñate Carmen^a, Alberdi-Alkorta Julen^a, Delgado-Yáñez Aritz^a, Barandiaran-Abaroa Danele^a, Iturralde-Iriso Jesús^a

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, Centro de Salud La Habana, Vitoria-Gasteiz, Euskadi, España

(b) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, Centro de Salud Lakuabizkarra, Vitoria-Gasteiz, Euskadi, España

Recibido el 18 de febrero de 2019; aceptado el 28 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Dorsalgia.
Scheuermann.
Cifosis.
Acuñamiento vertebral.

Resumen:

La enfermedad de Scheuermann es una causa frecuente de hiperCIFOSIS torácica que puede cursar con dolor subagudo a dicho nivel en pacientes jóvenes. Su etiología es idiopática aunque se cree que puede haber factores genéticos implicados. El diagnóstico se basa en la presencia de clínica compatible junto con evidencia radiológica de acuñamientos vertebrales anteriores y angulación cifótica de la columna dorsal. El tratamiento suele ser conservador.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Dorsal pain.
Scheuermann.
Kyphosis.
Vertebral wedging.

Scheuermann's disease

Abstract:

Scheuermann's disease is a frequent cause of thoracic hyperkyphosis and subacute dorsalgia in young people. Its cause is idiopathic; however it is a widely held view that there may be genetic factors involved. X-ray tests showing vertebral wedging and kyphotic angulation of the thoracic spine accompanied by compatible symptoms are usually evident enough to formulate a diagnosis. In most cases the chosen treatment is conservative.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Dorsalgia.
Scheuermann.
Zifosia.
Ornoen zapalkuntza.

Scheuermann-en Gaixotasuna

Laburpena:

Scheuermann-en gaixotasuna hiperzifosia eta bizkarrezurreko mina sor ditzakeen patologia bat da, nerabezaroan maizago agertzen delarik. Gaur egun, zergatia ezezaguna da, baina badirudi genetikarekin loturarik badagoela. Diagnostikoa klinika gehi radiologiaren bidez egiten da: ornoen zapalkuntza eta bizkarraren angulazio zifotikoa dira seinurik ohikoenak.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

La dorsalgia es un motivo frecuente de consulta tanto en atención primaria como en los servicios de urgencias y cuya etiología es muy diversa. Aunque la mayoría de las causas de la dorsalgia son traumáticas o degenerativas, existen otras que pueden tener su origen fuera de la columna dorsal, encontrándose entre estas algunas que pueden llegar a ser potencialmente graves (tabla I).

Una anamnesis detallada buscando signos de alarma y una exploración física cuidadosa nos ayudará a determinar su origen entre el amplio abanico de posibilidades etiológicas.

Entre los motivos de dorsalgia se encuentra la enfermedad de Scheuermann, una forma de osteocondrosis juvenil que se caracteriza por la aparición de hiperCIFOSIS de la columna dorsal.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 31 años, sin antecedentes personales de interés, que acude al servicio de Urgencias por dorsalgia mecánica de 6 meses de evolución que, según el paciente, se inició tras sobreesfuerzo físico, y que se acompaña de rigidez matutina, sin otra clínica asociada.

Ha sido visto por su médico de atención primaria en varias ocasiones, quien realiza radiografía de columna dorsal y lumbar y pauta tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos sin mejoría del dolor, por lo que el paciente es derivado al servicio de Traumatología, estando pendiente de ser citado por este servicio en el momento de la valoración.

En el servicio de Urgencias, se procede a la exploración del paciente, que únicamente presenta una discreta cifosis dorsal con dolor a la percusión de apófisis espinosas a dicho nivel. Se realiza una revisión de los estudios radiológicos solicitados desde atención primaria donde llaman la atención los cambios degenerativos en columna dorsal en comparación a la aparente normalidad radiológica de la columna lumbar (figuras 1 y 2).

Se deriva al servicio de Reumatología que, ante clínica y hallazgos radiográficos, diagnostica al paciente de enfermedad de Scheuermann, solicita resonancia nuclear magnética de columna y pauta tratamiento con medidas de higiene postural y analgesia.

Discusión:

En 1920, Holger Scheuermann, tras examinar la espalda de un joven granjero de 16 años, describió la presencia de una cifosis rígida y dolorosa de la columna torácica distinguible tanto clínica como radiológicamente de la cifosis postural^{1,2}. Años más tarde esta entidad se conocería como enfermedad de Scheuermann.

La enfermedad de Scheuermann es la causa más frecuente de hiperCIFOSIS torácica progresiva y dolorosa en pacientes adolescentes, la edad de aparición varía entre los 10 y los 12 años, estimándose su incidencia en la población general, según diversos estudios, entre 0,4 y 8,3%^{3,4,5}, aunque se cree que pueda estar infraestimada.

La etiología es incierta, aunque se considera que existe una base hereditaria no definida⁶.

Tabla I
Causas de dorsalgia¹⁰

Congénita
Cifoescoliosis
Espina bífida
Espondilolistesis
Adquirida
Traumáticas
Fractura vertebral
Lesión ligamentosa
Sobrecarga articular
Desgarros musculares
Infeciosas
Osteomielitis: aguda y crónica
TBC
Discitis
Inflamatorias
Espondilitis anquilosante
Trastornos Reumatológicos
Neoplásicas
Metástasis
Tumores primarios
Degenerativas
Artrosis
Lesiones del disco intervertebral
Metabólicas
Osteoporosis
Osteomalacia
Idiopáticas
Enfermedad de Paget
Enfermedad de Scheuermann
Viscerales
Úlcera péptica penetrante
Carcinoma de páncreas
Carcinoma de recto
Vasculares
Aneurisma de aorta
Diseccción aórtica aguda
Renales
Cálculos renales
Carcinoma de riñón
Enfermedad inflamatoria
Ginecológicas
Enfermedad inflamatoria pélvica
Endometriosis
Tumores uterinos

Modificado de *Diagnóstico diferencial*. Guías prácticas Churchill.

Existen dos tipos: el tipo clásico torácico (tipo I), que es el más frecuente y asocia la presencia de hiperlordosis lumbar y cervical compensadoras; y el tipo toracolumbar (tipo II), que es infrecuente pero tiene mayor

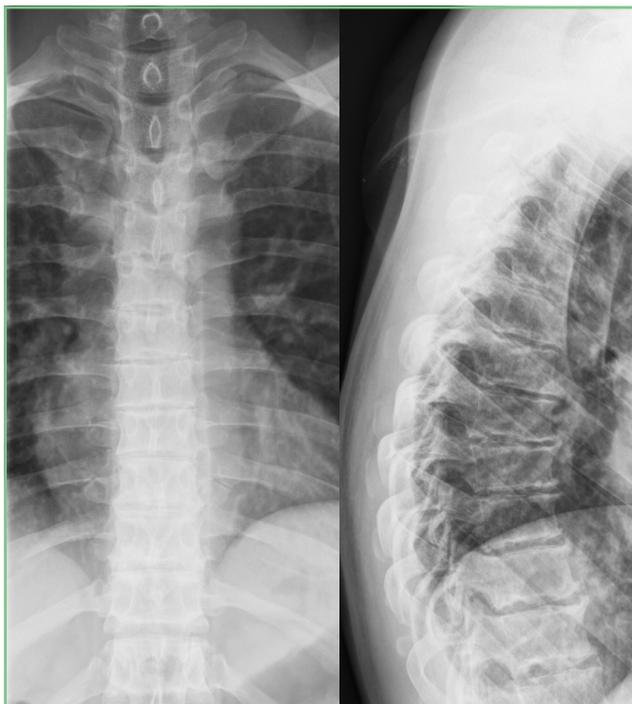


Figura 1. Radiografía de columna dorsal en proyecciones anteroposterior y lateral.

riesgo de progresión en la edad adulta y suele ser causa de dolor crónico.

El cuadro clínico se inicia, como hemos dicho anteriormente, en la etapa juvenil, con la aparición de una hiper cifosis rígida de columna torácica que se acentúa al realizar flexión el tronco.

Asimismo, es relativamente frecuente la aparición de dolor de evolución subaguda y sin un precipitante trau-



Figura 2. Radiografía de columna lumbar en proyecciones anteroposterior y lateral.



Figura 3. Telerradiografía de columna en proyección lateral.

mático evidente. El dolor empeora con la actividad física y mejora generalmente con el descanso nocturno. Aunque tiende a mejorar con la maduración esquelética, se ha observado un aumento de la prevalencia de dolor de espalda en la población adulta.

El examen físico no es sensible ni específico para la enfermedad de Scheuermann aunque el dolor generalmente se reproduce a la palpación de musculatura paravertebral justo caudal al ápex de la cifosis. También existen con frecuencia otros datos semiológicos como la contractura de isquiotibiales^{7,8}.

El diagnóstico se realiza mediante radiografía de columna que incluya proyección lateral, siendo el criterio diagnóstico la presencia de acuñamiento anterior $\geq 5^\circ$ en al menos tres vértebras adyacentes en el ápex de la cifosis y la presencia de una angulación de la cifosis $\geq 40^\circ$ (figura 3). Existen otros hallazgos comunes, como la presencia de hernias de Schmorl, la irregularidad de los platillos vertebrales y la disminución del espacio intervertebral^{4,9}.

En cuanto al tratamiento, el manejo suele ser conservador: realización de ejercicios de fortalecimiento y estiramiento, consejos ergonómicos, analgesia y aplicación de calor local.

Las intervenciones ortopédicas, incluyendo la corrección quirúrgica y la fusión, pueden justificarse si el dolor es persistente o la cifosis excede en su conjunto los 60° ⁴.

Bibliografía

- 1 Scheuermann HW. Kyfosis dorsalis juveniles. Ugesk Leger. 1920; 82: 385-93.
- 2 Summers BN, Singh JP, Manns RA. The radiological reporting amongst clinicians and patients. Br J Radiol. 2008;81:383-5.
- 3 Tsirikos Al. Scheuermann's kyphosis: an update. J Surg Orthop Adv. 2009;18:122-8.
- 4 Lowe TG. Scheuermann's disease. Orthop Clin North Am. 1999; 30:475.
- 5 Armbrecht G, Felsenberg D, Ganswindt M, Lunt M, Kaptoge SK, Abendroth K et al. European Vertebral Osteoporosis Study and European Prospective Osteoporosis Study Groups. Osteoporosis Int. 2015 Oct;26(10):2509-19. doi: 10.1007/s00198-015-3170-6.
- 6 Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Savvidou OD, Mitsiokapa EA, Themistocleous G, Soucacos P. Current concepts in Scheuermann's kyphosis. Orthopedics. 2008;31:52-8
- 7 Fisk JW, Baigent ML, Hill PD. Scheuermann's disease. Clinical and radiological survey of 17 and 18 year olds. Am J Phys Med. 1984; 63:18.8.
- 8 Tribus CB. Scheuermann's kyphosis in adolescents and adults: diagnosis and management. J Am Acad Orthop Surg. 1998;6:36-43.
- 9 Radiological imaging findings of Scheuermann's disease. Gokce E, Beyhan M. World J Radiol. 2016 Nov 28;8(11):895-901.
- 10 A. T. Raftery, E. Lim, A. J. Östör. (2012). Sección A: Dorsalgia. Diagnóstico diferencial. Guías prácticas Churchill. Barcelona, España. Editorial Elsevier.

NOTA HISTÓRICA



Gac Med Bilbao. 2019;116(4):189-197

El tratamiento de la sífilis a través de una farmacia rural de Bizkaia (1888-1921)

Aramburu-Araluce Enrique^{a, b}, Aramburu-Carmona Inés^a, Gondra-Rezola Juan^b, Gomis-Blanco Alberto^c

(a) *Farmacia Museo Aramburu, Plentzia, Euskadi, España*

(b) *Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, Bilbao, Euskadi, España*

(c) *Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España*

Recibido el 15 de noviembre de 2018; aceptado el 26 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Historia de la Farmacia.
Sífilis.
Salvarsán.
Gaceta Médica del Norte.
Farmacia Museo Aramburu (Plentzia).

Resumen:

Objetivo. Analizar la introducción terapéutica de nuevos fármacos antisifilíticos en Bizkaia a principios del siglo XX, a la luz de los artículos publicados en la Gaceta Médica del Norte (GMN), hoy Gaceta Médica de Bilbao.

Material y métodos. La documentación utilizada en el presente trabajo proviene fundamentalmente de los recursos propios de la Farmacia Museo Aramburu de Plentzia (FMA): libros recetarios, farmacopeas, catálogos, formularios, tarifas y aranceles, etc. También se han utilizado artículos publicados en la GMN entre los años 1899 y 1930, así como documentos del Archivo Municipal de Bilbao y del Archivo Foral de Bizkaia.

Se ha utilizado la metodología propia de la investigación histórico-científica. Cada autor o autores ha procedido a la búsqueda y recogida de la información necesaria para la elaboración de su propia aportación al conjunto del trabajo: bibliografía general de la sífilis y sus remedios terapéuticos, documentos y bibliografía específica de la sífilis en Bizkaia, y el análisis de la documentación —especialmente de los nueve primeros libros recetarios de la Farmacia Aramburu de Plentzia (FA), que abarcan las dispensaciones efectuadas en dicho establecimiento entre el 05/01/1888 y 18/11/1921—.

Resultados. Se analiza cronológicamente el uso de los medicamentos históricamente utilizados contra la sífilis en Europa: leño de guayaco, zarzaparrilla, yodo, mercurio y arsénico —en sus formas de arsenito potásico (licor de Fowler) y metil-arseniato de anilina (Atoxil), y arsenobenzol (Salvarsán y Neosalvarsán)—.

Se estudia esa información a la luz de las dispensaciones efectuadas por la FA, de los artículos publicados en la GMN, y de los documentos aportados por el Archivo Municipal de Bilbao.

Conclusión. A pesar de que la GMN cumplió con el objetivo científico encomendado por la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y por el Colegio de Farmacéuticos de Bizkaia, en el sentido de mantener informados a los profesionales sanitarios de los avances te-

rapéuticos que tuvieron lugar en Europa a principios del pasado siglo, los médicos bilbaínos fueron reacios al uso de los arsenobenzoles en el tratamiento de la sífilis, hasta bien entrado el siglo XX, y no se normalizó su uso hasta 1926, gracias al impulso del médico bilbaíno Jesús Arrese

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

History of Pharmacy.
Syphilis.
Salvarsan.
Gaceta Médica del Norte.
Aramburu Pharmacy Museum (Plentzia).

Syphilis treatment in a rural pharmacy of Bizkaia (1888-1921)

Abstract:

Despite the geographical origin of syphilis, there is no doubt that the first efficient drugs against the illness were exported from Europe by overseas explorers. Especially from the Guayaco and the Zarzaparrilla.

The disease rapidly spread throughout the continent, through the Napoleon war troupes, causing countless deaths on both sides. This explains why many scientists and medical doctors focused on increasing and improving the therapeutic means to combat it. It was only during the late 19th century when the first pathological description of syphilis was identified, and much later the agent which causes the illness was discovered: the bacteria *Treponema pallidum* (1905). Thereafter the search for a procedure to eradicate the microorganism started. Paul Ehrlich made the first successful attempt and presented Salvarsan or Compound 606 in 1910.

With this work we would like to show the procedures followed to produce and dispense the different drugs for treating syphilis in a rural Basque pharmacy, opened to the public in Bizkaia in 1888.

We will also present specifically, the history of syphilis in Bilbao, and the influence that the articles published on the Medical Gazette of the North (today, Medical Gazette of Bilbao) had on it.

The prescription books of the Pharmacy Museum Aramburu of Plentzia will be used as a primary source of data as well as the relevant articles published on the Medical Gazette of the North between 1899 and 1930, the Municipal Archives of Bilbao and the Foral Archives of Bizkaia.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Farmaziaren Historia.
Sifilia.
Salvarsan.
Gaceta Médica del Norte.
Plentziako Aranburu Farmazia-Museoa.

Sifilaren tratamendua Bizkaiko herri-botika baten bidez (1888-1921)

Laburpena:

Sifilia gaixotasuna espaniar menperatzaileek ameriketara hartu zuten, baita horretarako sendagaila ere: Indiako egurra edo Guayakangoa.

Hemeretzigarren mendean, Napoleonaren gudatearen bidez Europa osoan zabandu zen, baina asken urtera arte ez zuten aurkitu sifilisa kutsatzeko agente patogenoa: *treponema pallidum*.

Hogeigarren mendeko hasieran, Paul Ehrlich, ikertzaile jakintsu batek, sifilis sendatzeko lehenengo botika espezifikoa aurkitu zuen: Salvarsan edo 606 zeritxona.

Idatzi honetan zera argitaratu nahi dugu: alde batetik, zelan 1888. urtean sortutako herri botikan Salvarsan eta Neosalvarsan farmakoak erabiltzen ziren. Beste aldetik, gai horietako argitaratutako artikulak "Gaceta Médica del Norte" zeritxon albistean. Bukatezko, Bilbo hirian sifiliaren aurkako kontsultategiaren antolaketa eta Salvarsanaren erabilketa adierazten ditugu.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

«Quiso nuestro Señor que de a do vino el mal de las Bubas, viniese el remedio para ellas. Porque las Bubas vinieron de las Indias, y las primeras de Santo Domingo. Son entre los Indios las Bubas tan comunes y familiares como a nosotros las viruelas, y casi los

mas de los Indios y Indias las tienen, sin que dello hagan mucho escrúpulo¹».

Este fragmento, escrito por el médico sevillano Nicolás Monardés (ca. 1508-1588) en la segunda mitad del siglo XVI, era acorde con la creencia, que entonces existía, de que donde se adquiría una enfermedad existía el reme-

dio para curarla. Y esa enfermedad, “el mal de bubas”, la habían adquirido los primeros españoles que llegaron al Nuevo Mundo de las mujeres indias. Al poco, la enfermedad mereció diferentes nombres (“mal francés”, “mal napolitano”, “sarna española”, “sarampión de las Indias”), hasta generalizarse la denominación latina *syphilis*, sífilis.

Pero volvamos al texto de Monardes, para conocer cómo los conquistadores conocieron el remedio. El guayacán, palo santo o palo de las Indias, se descubrió —según apunta el médico sevillano— luego de la llegada a la isla de Santo Domingo. Al padecer un español grandes dolores de bubas que le había pegado una india, un médico indio dio noticia a su amo del tratamiento y «*le dio el agua del Guayacan, con el que no solo se le quitaron los dolores que padecía, pero sano muy bien del mal; con lo qual otros muchos Españoles, que estaban inficionados del mismo mal, fueron sanos*». El demostrar el empleo de este, y de otros muchos remedios medicinales procedentes del Nuevo Mundo, hizo que la historiografía clásica le adjudicara la categoría de “primer médico europeo”. Muchos de estos remedios estaban presentes todavía en las farmacopeas del siglo XIX e, incluso, algunos de ellos en las aparecidas en el primer tercio del siglo XX².

Hubo que esperar hasta bien avanzado el siglo XIX para encontrar la primera descripción patológica de la sífilis. A partir de que se conoció el agente causante, comenzó la búsqueda del procedimiento para acabar con el microorganismo. Los primeros éxitos los obtuvo el alemán Paul Ehrlich (nacido en Strehlen, Silesia, hoy Strzelin, Polonia, en 1854 y fallecido en Hamburgo en 1915), que acuñó el término de bala mágica, con el cual quería determinar aquellos agentes terapéuticos ideales que acabaran con el parásito, sin dañar al hospedador. Junto con sus ayudantes, Ehrlich probó multitud de sustancias químicas, hasta que en 1910 dio a conocer el Salvarsán o “compuesto 606”. Pocos años después lo sustituyó por el Neosalvarsán o “compuesto 914” que, sin perder eficacia, era más soluble y fácil de usar.

Avances terapéuticos: yodo, mercurio, arsénico. Su inclusión en farmacopeas, catálogos, tarifas y aranceles

Como es lógico, los avances científicos tardaron en ser incorporados a nuestras farmacopeas, hasta tal punto de que aún en la tercera edición de la *Pharmacopoea Hispana*³ —publicada en 1803— no aparecen más que el leño y el extracto de guayaco, a pesar de que las frotaciones mercuriales venían utilizándose desde 1736 y de que, a partir de 1785, John Hunter incluyó en la terapéutica antisifilítica las fricciones con calomelanos al vapor (sinónimo de cloruro mercurioso por el vapor) y el uso de pomadas y ungüentos mercuriales (mercurio dulce por el vapor).

Por fin, en la quinta edición de la *Farmacopea Española*⁴ —publicada en 1865— aparecen el mercurio y el yodo, como elementos incorporados al tratamiento de la sífilis en sus distintos estadios. En ella, por primera vez, se cita la molécula de yoduro mercúrico, como específica para esta enfermedad, y el arseniato potásico y

arseniato sódico en solución, para su uso especial en algunas dermatosis. Téngase en cuenta que el arsénico comenzó a utilizarse clínicamente en 1863.

En sus comienzos, el libro de tasación más utilizado en la Farmacia Aramburu fue la *Tarifa del Ilustre Colegio de Médicos de Madrid* editada en la capital el 15 de septiembre de 1913⁵. En ella figuran las moléculas de yoduro mercúrico y arsenito potásico (licor de Fowler), y por primera vez se cita el “Atoxil” (figura 1) como metilarseniato de anilina⁶, que comenzó a utilizarse como agente antisifilítico en el año 1907.

Este compuesto fue el que Paul Ehrlich, después de establecer exactamente su composición —determinó que se trataba de un amino derivado del ácido fenilarsénico— empleó para continuar sus investigaciones en pro de la bala mágica. Investigaciones que culminaron con una molécula que el propio descubridor la nombró como Salvarsán.

El Salvarsán, dado a conocer al mundo científico en abril de 1910, en Wiesbaden, en el 27.º Congreso alemán de medicina interna⁷, fue incluida por primera vez en la *Farmacopea Española*, en su octava edición publicada en 1930⁸. Sin embargo, figuraba con anterioridad en vademécums y catálogos.

La colección de la Farmacia Museo Aramburu conserva el *Formulario Astier*, tercera edición, publicado en París en 1911 por Librairie du Monde Médical⁹; en este formulario, el laboratorio francés Poulenc Frères inserta un anuncio de su Arsenobenzol Billon, con estas palabras: «*El Arsenobenzol Billon es el diclorhidrato de dioxidiamidobenzol, cuerpo presentado y descrito por Ehrlich con el nombre de 606. El Arsenobenzol Billon corresponde, pues, a todas las indicaciones terapéuticas que han hecho*

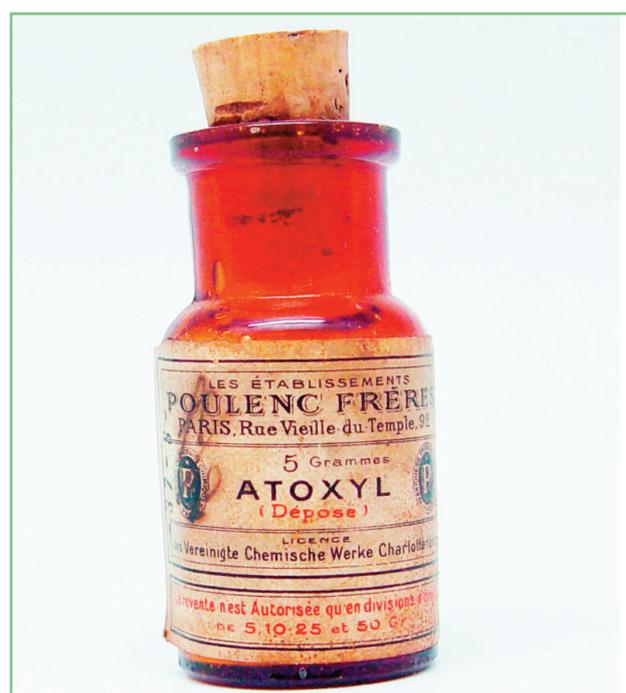


Figura 1. Frasco de Atoxil en polvo (1910).



Figura 2. Neosalvarsán ampollas (1924).

la reputación del 606. Ofrece además un cierto número de ventajas que hacen que su aplicación sea muy práctica y fácil». Resulta interesante observar cómo en este “Vademécum del Médico Práctico”, y para el tratamiento de la sífilis, sólo se citen preparados mercuriales e iodurados, y no se haga mención a derivados arsenicales.

Aparte de las farmacopeas y los formularios de bolsillo, otro de los libros muy utilizados en la Farmacia Aramburu fue la cuarta edición del *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas y Aguas Minerales* (1929). En este catálogo, a pesar de haber transcurrido quince años desde el descubrimiento del Neosalvarsán (figura 2), comprobamos que éste continúa conviviendo con el Atóxil.

Específicos y especialidades

Muchos médicos y boticarios trataron, a lo largo de los siglos, de descubrir un específico realmente eficaz para paliar los dolores en las articulaciones de los enfermos de sífilis. Surgieron numerosos remedios antigálicos, acompañados de un importante despliegue publicitario. Por antigálico se entiende cualquier medicamento antisifilítico. A la sífilis se le conocía como “morbus gallicus” o “morbo francés”. Este es el caso del Jarabe antigálico del Dr. Beinza, de Puente la Reina (Navarra)^{11, 12}. Aún a mediados del siglo XIX sigue publicitándose este remedio “infalible”.

El Dr. Beinza, a continuación de describir la preparación del jarabe y, como colofón de la presentación, señala:

«Este específico se elabora en la Villa de Puente la Reina de Navarra, tan solamente en casa de el Dr. Don Juan Ignacio de Oteyza Ortiz (...) según la descripción del Dr. Don Mathias Beinza (...) advirtiendo a los que usar suelen de dicho específico, que no llevando esta instrucción el Sello, y firma de dicho factor, será señal de ser nuestro específico Antigálico contrahecho, y adulterado».

Este medicamento constituye una excepción, pues tratándose de un específico —en el sentido de conocer su composición cualitativa y cuantitativa— se asemeja al remedio secreto en su doble sentido: por un lado se ofrece como panacea para curar y, por otro, se llama la atención al paciente para que lo compre a su legítimo dueño¹².

A principios del pasado siglo muchos fueron los laboratorios que comercializaban sus propios antisifilíticos (figura 3). Solo mencionaremos, y a modo de ejemplo, los publicitados en el *Formulaire des médicaments nouveaux pour 1902*¹³, en cuyas páginas se anuncian:

- Sirop Bretonneau, au Benzoate de Mercure; anti-syphilitique discret et bien toléré.

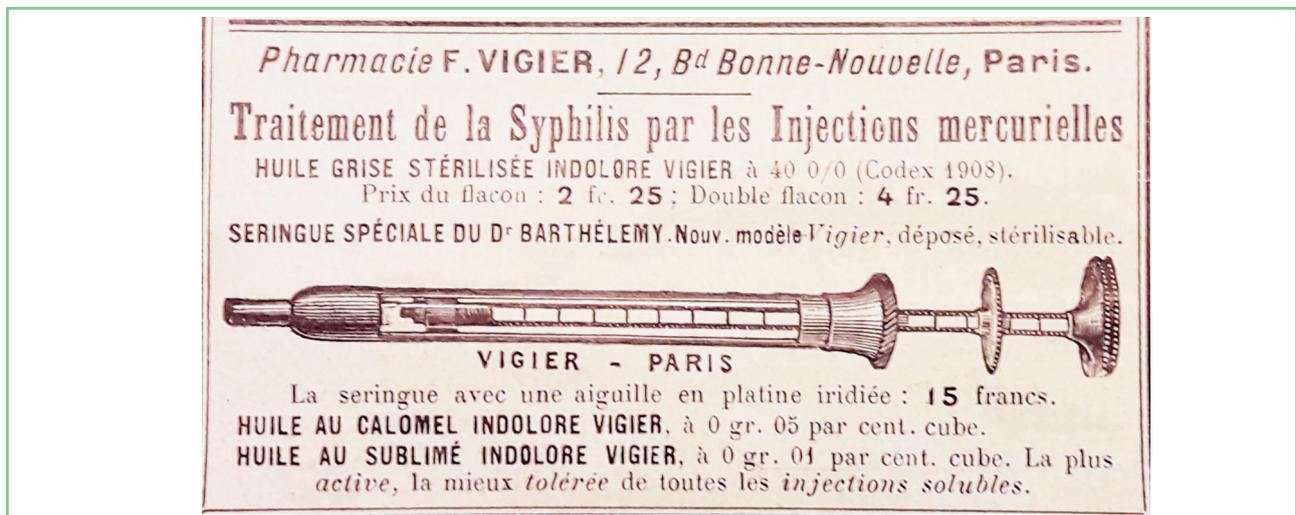


Figura 3. Inyección antisifilítica (1902).

- Elixir Déret, bi-iodé. Iodure doublé de tannin et de mercure. Syphilis, Maladies cutanées. Comercializado por el laboratorio Clin&C^{ie}.
- Sirop de Gibert, et Dregées de Gibert. Affections Syphilitiques. Facilement tolérés par l'Estomac et les Intestins. No facilita su composición.

Si avanzamos tres décadas en nuestro estudio, comprobamos cómo los distintos laboratorios formulan sus preparados antisifilíticos de maneras muy diversas. Mientras Bayer apuesta por preparados arsénicos: Spirocid, Salvarsán y Solusalvarsán¹⁴, Merck lo hace por productos iodados: Yodipina y Neo-Yodipina¹⁵.

Entorno sanitario del estudio, a principios del siglo XX

Durante el último tercio del siglo XIX la villa de Bilbao sufrió los efectos de un proceso acelerado de industrialización, con un incremento de población enorme y un deterioro de la salud, que elevó sus tasas de mortalidad a extremos alarmantes^{16, 17}. Los sanitarios e higienistas bilbaínos estudiaron la situación y propusieron iniciativas para combatir la principal causa de defunción: las enfermedades infecciosas; en especial la tuberculosis, la fiebre tifoidea y las propias de la infancia como viruela, sarampión y diarreas. Se inició un rápido proceso de “higienización” de Bilbao y un tercio de siglo después, en vísperas de la guerra civil de 1936-1939, los resultados obtenidos eran espectaculares¹⁸.

No es de extrañar que la sífilis no ocupara un lugar preeminente, pues, como veremos, eran muy pocos los casos de defunción que ocasionaba esta enfermedad, en comparación con las cifras globales. Pero también quedó incluida en el proceso de higienización de Bilbao, pues no dejaba de ser un problema social, a la par que médico, sometiendo a sus pacientes a severas condenas morales.

Desde el año 1502, en que tenemos la primera noticia escrita concerniente a las casas de prostitución y a la enfermedad de las bubas, hasta comienzos del siglo XIX, las escasas referencias existentes en los archivos bilbaínos solamente hablan de prohibiciones, tanto de establecer lupanares en el interior de la Villa como de ingresar enfermos de mal venéreo en el Hospital Civil, único existente en Bilbao¹⁹. Pero a comienzos del siglo XIX comienzan a aparecer las primeras presiones sociales para que se tomaran otras medidas, coincidiendo con la presencia de guarniciones militares que nunca habían existido con anterioridad. Los ciudadanos incluían la propagación de la prostitución y de las enfermedades venéreas entre sus numerosas quejas contra los militares, y éstos presionaban a las autoridades civiles para que expulsaran de la ciudad a las prostitutas. Esto dio origen a la creación de una casa galera en la que encerrar a las prostitutas y de una sala hospitalaria nueva para el tratamiento de las enfermas, la sala de Santa María Magdalena, en un pequeño edificio anexo al Hospital Civil²⁰.

En el año 1872, cuando comenzaba la fuerte corriente inmigratoria y los jóvenes trabajadores recién llegados eran contagiados, el concejal republicano Cosme Echevarrieta, propuso la creación del servicio de



Figura 4. Hospital de la plaza de la Cantera (1924).

Higiene Especial que, siguiendo el modelo de Barcelona, París y otras ciudades europeas, controlara periódicamente a las prostitutas y pusiera tratamiento a sus enfermedades transmisibles²¹. Este servicio sufrió ciertos altibajos, con momentos en que más bien parecía un impuesto encubierto a la prostitución y otros en que realizaba su labor con dignidad, pero siempre limitó su campo de actuación a la atención de las prostitutas²².

Según avanzaba el siglo XX y se mantenía el incremento de población por una fuerte corriente inmigratoria, el problema de las enfermedades venéreas en Bilbao va a más y surgió una demanda, expresada por los concejales republicanos y socialistas, para que el Servicio de Higiene Especial fuera extendido a toda la población y “pudieran recibir tratamiento los varones enfermos y las mujeres de obreros contagiadas por sus maridos”²³.

Desde la llegada de un segundo médico, Jesús Arrese Axpe, a este servicio a finales de 1923, se abrió la consulta de mujeres que no eran prostitutas y se creó una consulta para varones. Nació entonces, en 1924, el Hospital de enfermedades venéreas de la plaza de la Cantera (figura 4), sobre el que iba a pivotar la lucha antiveneérea en Bilbao. Este hospital no estuvo totalmente operativo hasta el año 1928, pero desde 1924 habían comenzado a funcionar sus consultas, utilizando para ello un local vecino alquilado. Arrese impulsó el tratamiento de la sífilis con Neosalvarsán, del que no constan expedientes de compra por parte del Ayuntamiento hasta el año 1925. A partir de entonces los expedientes de compra se multiplican²⁴ y en las primeras estadísticas publicadas por el Ayuntamiento figura ya como tratamiento de rutina; y hasta tal punto lo era, que los médicos en sus comunicaciones no lo citaban con su nombre sino como “tratamiento específico”.

La ausencia de datos fiables acerca de la morbilidad y mortalidad causadas por la sífilis en Bilbao no permite valorar el efecto que pudiera tener la aparición de la eficacia del nuevo tratamiento para esta enfermedad. Es evidente que existía una infravaloración motivada probablemente porque se trataba de una enfermedad ver-

gonzante cuyo nombre se evitaba. Es más que probable que los casos de fallecimiento por sífilis terciaria y cuaternaria quedaran inscritos como producido por el daño causado en diferentes órganos, y no por la enfermedad responsable de ello. De hecho, cerca de los dos tercios de los casos declarados en Bilbao correspondían al distrito 3.º, Atxuri, donde se encontraban el Hospital y la Casa de Expósitos, y correspondían a niños de edad inferior a un año.

Aun así, es muy llamativo el brusco descenso de los casos de fallecimiento por sífilis declarados en Bilbao a partir del año 1925, coincidiendo con el empleo masivo del Neosalvarsán en las consultas del Hospital Municipal de la plaza de la Cantera.

Tabla I
Evolución de la tasa de fallecidos por sífilis en Bilbao entre los años 1896 y 1935

Quinquenio	Promedio de habitantes	Fallecidos por sífilis	Tasa anual por 100.000 habitantes
1896-1900	77.469	99	25.56
1901-1905	81.457	94	23.08
1906-1910	89.373	110	24.62
1911-1915	96.210	113	23.49
1916-1920	105.238	113	21.48
1921-1925	127.402	132	20.72
1926-1930	153.575	40	5.21
1931-1935	169.110	29	3.43

Elaboración propia de Juan Gondra Rezola, a partir de datos del *Boletín Municipal de Estadística Sanitaria de Bilbao*.

Referencias terapéuticas sobre la sífilis en la *Gaceta Médica del Norte*, entre los años 1895 y 1918

«En Vizcaya, no fue hasta el 19 de enero de 1895 en que se reunió un grupo de médicos y farmacéuticos de la villa de Bilbao para formalmente constituir la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Acordaron el nombre de la asociación, los fines, el reglamento y su órgano oficial de expresión: la revista Gaceta Médica del Norte. Esta asociación, fundamentalmente compuesta por médicos bilbaínos, gozaba de un cariz más científico que social y sirvió para establecer los primeros lazos institucionales entre médicos y farmacéuticos de la villa»²⁵.

En los cincuenta primeros años de vida de la *Gaceta Médica del Norte* aparecen 79 artículos referentes a la sífilis y su tratamiento, sin contar otros en los que el tema principal se refiere a otras enfermedades, aunque se incluyan amplias referencias a ella.

A continuación, citaremos —sin mencionar a sus autores— algunos de los títulos de dichos artículos:

- Mercuriol, tratamiento de la sífilis con Mercuriol (1900).
- El estado actual de la sífilis (1908)
- La curación de la sífilis y la reacción de Wasserman (1909).
- El arsénico y el mercurio en la sífilis (1910)
- Nueva orientación terapéutica de la sífilis con el '606' (1910).
- Observaciones sobre 185 casos de sífilis tratadas por el '606' (1910).
- Más sobre el precio del Salvarsán, o sea el '606' (1911).
- Antecedentes primos del Salvarsán y sus derivados (1918).

Ya, en 1908, haciendo referencia al Atoxil, la revista advierte: *«Aunque la terapéutica es eficaz en la sífilis experimental y adquirida, hay que ser reservado, por ahora, en el empleo corriente de dicha sustancia en atención a su toxicidad y accidentes oculares observados por los Drs. Lesser y Hoffman, los cuales creen debe emplearse sólo en el caso de intolerancia mercurial»²⁶.*

En su artículo *El arsénico y el mercurio en la sífilis*, A. Martinet (1910), después de hacer mención a la presentación por Wechselmann, en la Sociedad de Medicina de Berlín, del producto '606' de P. Ehrlich, concluye: *«No obstante, estos hechos son recientes y debemos ser cautos en su empleo»²⁷.*

El médico bilbaíno Jesús Arrese en 1910 transcribe —en la *Gaceta Médica del Norte*— un artículo publicado por Dr. Duhot, muy favorable al uso del Salvarsán, pero en el que también señala sus inconvenientes; en él podemos leer: *«Tras una inyección de 30 cm³ de solución que contiene 1 g de Hata [nombre con el que conocía popularmente al Salvarsán, por ser Sahachiro Hata el principal colaborador de Ehrlich en el descubrimiento del Salvarsán] en sujetos jóvenes y fuertes, la cara se abulta, después palidece, siente el enfermo una sensación de angustia profunda, se declara un dolor gástrico y aparecen algunos vómitos; durante unos diez minutos el cuadro es impresionante».* Arrese sería nombrado médico del Servicio de Higiene Especial del Ayuntamiento de Bilbao en 1923. Fue el auténtico propulsor del uso del Salvarsán en Vizcaya.

En 1911, la *Gaceta* cita al *Monitor de la Farmacia* que, a su vez, alude a periódicos franceses, haciendo consideraciones sobre el precio del Salvarsán *«o sea el '606'»*, y llega a publicar: *«también dicen los franceses que el '606' es un medicamento secreto presentado bajo la forma de específico, y que debiera prohibirse su circulación»²⁹.* Debemos tener en cuenta que estaba gestándose la Primera Guerra Mundial; pero también es cierto que el alemán P. Ehrlich dejó en manos del joven escocés Alexander Fleming —por entonces médico en prácticas en el Hospital St. Mary de Londres— su recién descubierto '606' para que realizara pruebas clínicas.

Varios artículos de la *Gaceta* hacen referencia a casos de muertes producidas por el '606'³⁰.

Para terminar este apartado, transcribimos una frase publicada por Práxedes Corrales y Vicente en su bri-

llante artículo *Antecedentes primos del Salvarsán y sus derivados* (figura 5): «*Obvio nos parece añadir que a partir de la fecha en que se hizo público el descubrimiento del genial y ya fallecido alemán, los químicos de todos los países, las grandes fábricas de productos químicos, y cuantos laboratorios en el mundo científico existen, comenzaron una intensa labor (...) con el objeto unos, de comercializar y obtener pingües ganancias en vista a la aureola quizá excesivamente teatral que obtuvo la aparición del '606'*»⁶.

A la vista de estas reseñas publicadas en la revista científica bilbaína, no es de extrañar que los médicos vizcaínos tuvieran mucha precaución a la hora de prescribir el nuevo antisifilítico, y se dilatará durante varios años su incorporación a la praxis médica diaria.

Prescripción y dispensación de antisifilíticos en los libros recetarios de la Farmacia Aramburu, entre 1888 y 1921

En la realización del estudio hemos revisado los datos aportados por los nueve primeros libros recetarios de la Farmacia Aramburu de Plentzia, que recogen las dispensaciones efectuadas entre el 5/01/1888 —fecha de su apertura al público— y el 18/11/1921, fecha de la última anotación en el libro recetario n.º 9.

A lo largo de ese periodo hemos constatado que son más de cincuenta los médicos prescriptores, la mayor parte facultativos de la comarca, el resto de Bilbao u otros lugares de la geografía española.

La primera fórmula magistral específica para la sífilis —según la *Farmacopea Española* 7.ª Ed.— elaborada en la Farmacia Aramburu se dispensó el 27 de mayo de 1888. Su composición: biyoduro de mercurio [Ioduro mercúrico] y tridacio aa (media dracma), extracto de cicuta (media dracma), extracto tebaíco (un escrúpulo), 72 píldoras.

La segunda fórmula que nos llama la atención se preparó el día 4 de septiembre de 1888. Entran a formar parte de su composición: protoyoduro de hidrargirio [Ioduro mercurioso], extracto de guayaco y extracto tebaíco, en píldoras. Esta prescripción también se repitió a lo largo del año.

Además, fueron frecuentes las preparaciones a base de ungüento o pomada mercurial doble y extracto de belladona, utilizada como calmante en algunos estadios de la enfermedad.

Habrà que esperar hasta el 6 de septiembre de 1910, en que la Farmacia Aramburu elabore el primer preparado a base de Atoxil, prescrito por el doctor Menchaca: Atoxil 1 cg, agua destilada 1 g, en una ampolla, n.º 10³¹. El frasco de Atoxil de 5 g que se utilizó había sido preparado por el laboratorio parisino Poulenc Frères. Más tarde, en 1911, se elaboraron con este producto otras fórmulas magistrales en forma farmacéutica de sellos: Atoxil 10 cg, lactosa 1 g, sello, n.º 20³².

Por los motivos que mencionaremos más adelante, en la Farmacia Aramburu de Plentzia no se dispensó una molécula de arsenobenzol hasta el 1 de julio de 1921. Entre tanto, las recetas que entraban en esta farmacia para enfermos sifilíticos eran las que acabamos de mencionar, a base de: ioduro mercúrico, pomada mercurial doble, licor arsenical de Fowler, yoduro arsenioso y yo-

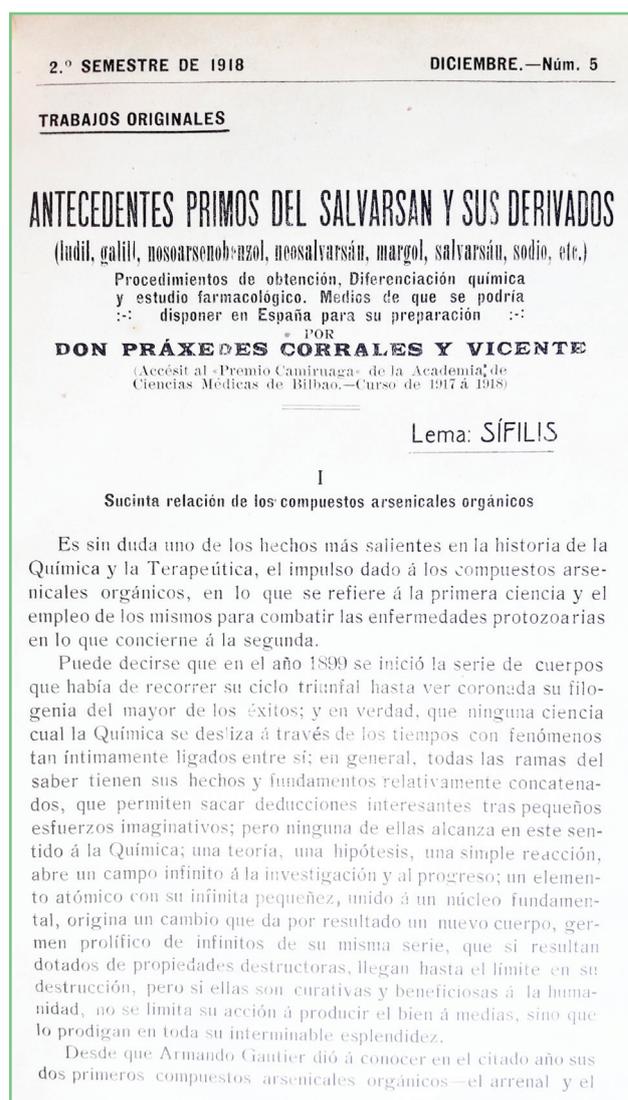


Figura 5. Artículo en *Gaceta Médica del Norte* (1918).

duro potásico. Así, en 1915, se había preparado la siguiente fórmula: yoduro arsenioso 0,05 g, yoduro mercúrico 0,1 g, yoduro potásico 1 g, agua 30 g³³.

Volvamos al '606'. El médico de Plentzia, Eleuterio Hormaza, prescribe por primera vez "Novarsenobenzol Billon" (figura 6), el día 1 de julio de 1921. Durante este primer mes de uso del medicamento, trata a tres pacientes con ampollas de seis dosis de 15 cg, y una dosis de, 30, 45, 60, 75 y 90 cg. En dos ocasiones, además, el doctor prescribe el "Dispositivo Robert"; se trata de un aparato que facilita la administración de la ampolla.

Ahora sí, nos toca analizar las causas del retraso en la prescripción de los salvarsanes en la provincia de Vizcaya.

Durante el primer tercio del siglo XX no había en Bizkaia ningún tipo de seguridad social y solamente los pobres de solemnidad tenían acceso a la beneficencia pública gratuita. Los trabajadores de las clases bajas comenzaban a agruparse en pequeñas mutualidades y establecían "iguales" con su médico y farmacéutico; pero tanto la beneficencia como las iguales se limitaban a medicamentos elaborados por el farmacéutico y no incluían los "específicos" porque eran de mucho mayor precio.



Figura 5. Ampollas de Novarsenobenzol Billon (1921).

Tampoco cubrían los tratamientos para las enfermedades venéreas, según recoge el borrador del procedimiento de igualas, que se firmó en Bilbao en octubre de 1900.

El Servicio del Ayuntamiento dedicado a las prostitutas continuó aplicando los antiguos tratamientos de la sífilis, hasta que el empuje del médico Jesús Arrese consiguió convencer a las autoridades municipales para que costeara el tratamiento de la sífilis a quienes carecieran de medios.

Hubo otras razones que ayudaron al retraso. La Guerra Mundial, por una parte, y los problemas causados porque los efectos perjudiciales del Salvarsán, que habían creado un estado de opinión contrario a su uso entre numerosos médicos. Pero las reticencias de algunos tenían un trasfondo más vergonzoso, tal como parece deducirse de la consulta enviada por el Ayuntamiento de Bilbao al Colegio de Médicos de Vizcaya acerca de la preparación de medicamentos en el Servicio de Higiene Especial, motivada porque el médico de aquel servicio se negaba a aplicar los nuevos medicamentos porque daban «*mucho trabajo*». Efectivamente, en el prospecto que ofrece el fabricante —Poulenc Frères— indica, con todo detalle, los cuatro pasos a seguir para preparar una inyección intramuscular⁹ (figura 7).

Conclusiones

De este trabajo, en el que se ha prestado atención al tratamiento de la sífilis en Bizkaia, y muy especialmente en la Farmacia Aramburu de Plentzia, durante las décadas finales del siglo XIX y buena parte del siglo XX, cabe extraer las siguientes conclusiones:

En primer lugar, queremos señalar que en el año 1888 todavía se formula la infusión de guayaco y yoduro mercurioso, en Bizkaia, como remedio para procesos sífilíticos.

Respecto a la revista *Gaceta Médica del Norte* hemos constatado que cumplió con el cometido científico encomendado por la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, si bien es cierto que en algunas de la reseñas de la prensa internacional que incorpora, así como en no pocos artículos publicados por médicos vizcaínos, cargan las tintas en contra de las nuevas terapias con Salvarsán y sus derivados.

La tercera y última conclusión es que la prescripción, por parte de los médicos vizcaínos, del Salvarsán y sus derivados posteriores, se ralentizó diez años desde su descubrimiento, por la falta de confianza de las élites médicas de la provincia hacia el descubrimiento de Ehrlich.

Bibliografía

- 1 Monardes, Nicolás. Primera y segunda y tercera partes de la Historia Medicinal: de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales, que sirven en Medicina. Sevilla: Fernando Diaz; 1580. 101 h.
- 2 Díaz-Delgado Peñas, Ignacio. Entre el comercio, la ciencia ... y la sospecha. Vida y obra de Nicolás Monardes Alfaro (ca. 1508-1588). En: Estudio crítico Nicolás Monardes Alfaro: Madrid: Biblioteca Virtual

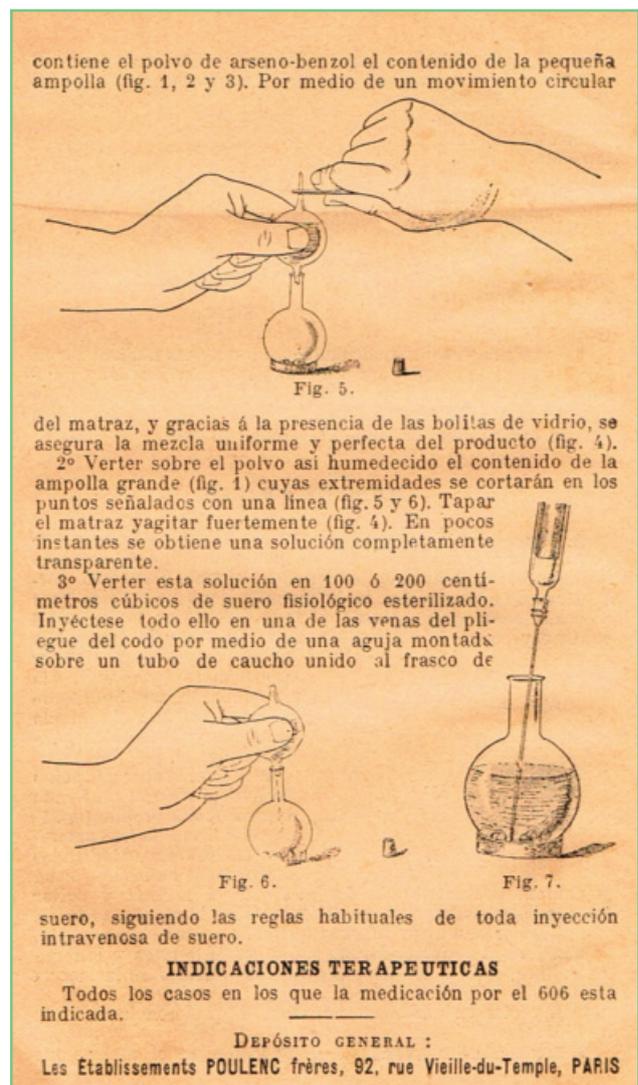


Figura 7. Modo de preparación del Novarsenobenzol (1921).

- Ignacio Larramendi de polígrafos; 2015. 114 p. Disponible en: http://www.larramendi.es/i18n/catalogo_imagenes/grupo.cmd?path=1023157.
- 3 Pharmacopoea Hispana. Editio tertia. Matriti: Ex Typographia Ibarriana; 1803. 395 p.
 - 4 Farmacopea Española. Quinta edición. Madrid: Imprenta Nacional; 1865. 628 p.
 - 5 Tarifa del Ilustre Colegio de Médicos de Madrid. Madrid: Colegio de Médicos de Madrid; 1913.
 - 6 Corrales y Vicente, Práxedes. Antecedentes primos del Salvarsán y sus derivados. Gaceta Médica del Norte, 2.º semestre, diciembre 1918, n.º5.
 - 7 La prensa diaria y la introducción en España del "606". Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/606Expo/ehrlich2.html>.
 - 8 Farmacopea Oficial Española. Octava edición. Madrid: Espasa-Calpe S. A.; 1930. 1.037 p.
 - 9 Formulario Astier. Vade-mecum del médico práctico. Terapéutica y Farmacología. Traducida de la 3ª edición francesa, corregida y aumentada. París: Librairie du Monde Médical; 1911. 671 p.
 - 10 Catálogo de Especialidades Farmacéuticas y Aguas Minerales, 4.ª Edición. Vizcaya, Bilbao: Elexpuru Hnos; 1929. 185 p.
 - 11 Serrano Larráyo, Fernando. El boticario y médico Matías Beinza (1617-1686?) y el éxito de sus remedios secretos. Lull, Revista de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas, 2016; 39 (83): 189-208.
 - 12 Ardanaz-Iñarga, Naiara; Aramburu Araluce, Enrique y Erkoreka Barrena, Anton (2016) Recetas médico-farmacéuticas de Miguel María Daoiz, enfermero de la Catedral de Pamplona entre 1803 y 1851, Príncipe de Viana, 2016; 77 (265): 801-855.
 - 13 Bocquillon-Limousin, H. Formulaire des médicaments nouveaux pour 1902. París: Librairie J. B. Baillière et fils.; 1902. 324 p.
 - 14 Compendio "Bayer-Meister Lucius". [s.l.]: Bayer Química Comercial y Farmacéutica S.A.; 1934. 264 p.
 - 15 Preparados especiales E. Merck Darmstadt; 1936. 212 p.
 - 16 Villanueva Edo, Antonio y Gondra Rezola, Juan. La mortalidad y morbilidad en Bilbao entre los siglos XIX y XX; 2006. Disponible en: <https://www.ehu.eus/documents/1970815/2421082/Villanueva%2C%20A.+Gondra+Rezola%2C%20J.+Mortalidad+Bilbao+s+XIX-XX/f46691b4-45f6-45b2-b310-f05ea1400d16>.
 - 17 Gómez, Gumersindo. Cómo se vive y cómo se muere en Bilbao. Bilbao: Ayuntamiento; 1896.
 - 18 González Portilla, Manuel (coord.) Hospital de Bilbao y transición sanitaria: enfermedad y muerte en Vizcaya 1884-1936. Bilbao: Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea; 1998.
 - 19 Archivo Municipal de Bilbao-Bilboko Udal Artxiboa. Sección Antigua, documentos con signaturas 0327/001/016; 0356/001/019; 0206/002/04; 0355/001/007; 344/001/048, folios 356-360; 0358/001/010, documentos 2 y 8. Ibídem, Sección Segunda, documentos con signatura, 0241/003 y 0241/032. Archivo Foral de Bizkaia, Sección Judicial, Corregimiento 1188/70 y 1164/13.
 - 20 Gondra Rezola, Juan. Las enfermedades de transmisión sexual y la prostitución en Bilbao en los siglos XVIII XIX. Euskonews & Media 195, 17-24 de enero de 2003. Disponible en: <http://www.euskonews.com/0195zbk/gaia19501e.s.html>.
 - 21 Archivo Municipal de Bilbao-Bilboko Udal Artxiboa. Sección Segunda, 396/10 y 8/1, 1872-1873.
 - 22 Villanueva Edo, Antonio. El tratamiento y la profilaxis de las enfermedades venéreas en el Hospital de Atxuri de Bilbao. Letras de Deusto, 2002; 32(97): 191-206.
 - 23 Archivo Municipal de Bilbao-Bilboko Udal Artxiboa. Libro de Actas de la Comisión Permanente, semestre 1.º de 1928, p. 129, 6 de junio. Orden para que sea atendida gratuitamente cualquier persona afecta de enfermedad venérea que acuda al consultorio de Higiene Especial, sin ningún requisito.
 - 24 Archivo Municipal de Bilbao-Bilboko Udal Artxiboa. Expedientes de 1925, 1926 y 1927 con signaturas: Gobernación 140/40/2; 3/52; 140/41; 3/53; 21/140.
 - 25 Aramburu Araluce, Enrique. De farmacia a museo, casi un siglo de historia a través de la Farmacia Aramburu (1888-1982). Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá; 2016. 529 p.
 - 26 Ignus, Doctor. El estado actual de la sífilis [Revista Extranjera]. La Gaceta Médica del Norte, 1908: 14.
 - 27 Martinet, A. El arsénico y el mercurio en la sífilis. La Gaceta Médica del Norte, 1910: 319.
 - 28 Arrese, Jesús. Dr. Duhot. Observaciones sobre 185 casos de sífilis tratados por el '606' [Revista de Revistas.-Bibliografía]. La Gaceta Médica del Norte, 1910: 353.
 - 29 Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya. Más sobre el precio del Salvarsán, o sea el '606'. Gaceta Médica del Norte, 1911: 94.
 - 30 Gaceta Médica del Norte, 1910: 353 y 1912: 155.
 - 31 Archivo Farmacia Museo Aramburu. Documento LR6 (N.º recetario: 2752).
 - 32 Archivo Farmacia Museo Aramburu. Documento LR6 (N.º recetario: 7109).
 - 33 Archivo Farmacia Museo Aramburu. Documento LR7 (N.º recetario 23999, 24222 y 27032)
 - 34 Archivo Farmacia Museo Aramburu. Documento LR9 (N.º recetario: 6545, 65527, 65543, 65594, 65638 y 65642).
 - 35 Borrador del procedimiento de Iguales firmado en Bilbao en octubre de 1900. Archivo Farmacia Museo Aramburu, documento REG11.
 - 36 Archivo del Colegio de Médicos de Bilbao. Acta de la reunión de la Junta Directiva del Colegio de Médicos de Vizcaya del 10 de agosto de 1922, ponencia de Luciano Castro Laorden.



Bilboko Mediku Zientzien Akademiako presidentek
El presidente de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Ohore handiz gonbidatzen zaitu ACMBren 125. urteurrena ospatzeko ekitaldira. Ekitaldi hori urtarrilaren 17an –ostirala– izango da, 19:00etatik aurrera, UPV/EHUko Bizkaia Aretoko Mitxelena entzunaretoan (Bilboko Abandoibarra etorbidea 3).

Tiene el honor de invitarle al acto conmemorativo del 125º aniversario de la ACMB, que tendrá lugar el viernes día 17 de enero, a las 19:00 horas, en el Auditorio Mitxelena del Bizkaia Aretoa–UPV/EHU, avenida Abandoibarra, nº 3 de Bilbao.

Ricardo Franco Vicario

Erantzun, mesedez / Imprescindible confirmación de asistencia:
Tfnoa. / Tfno: 94 423 37 68 - 125aniversario@acmbilbao.org - www.acmbilbao.org

125 *urte / años*
1895-2020

Tu hospital privado. Hecho para Bizkaia

El Hospital Quirónsalud Bizkaia forma parte de una red asistencial internacional, en la que profesionales de primer nivel están comprometidos con la salud persona a persona.

- Todas las especialidades médico-quirúrgicas en un único centro.
- Urgencias 24 horas con especialista presencial: generales, ginecológicas, obstétricas y pediátricas.
- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.
- Red asistencial en todo el País Vasco.

Hospital Quirónsalud Bizkaia, un centro pensado, creado y hecho para ofrecer la mejor calidad asistencial en Bizkaia.



RPS 122/18

Responsable Asistencial: Dr. Armando Cortezón. Ldo. En Medicina y Cirugía

Hospital Quirónsalud Bizkaia
Carretera de Leioa-Unbe, 33 bis
Junto a la Universidad del País Vasco - 48950 Erandio (Bizkaia)
902 445 595
Cita previa **901 500 501**

Hospital  **quirónsalud**
Bizkaia



Portal del Paciente Quirónsalud

Accede online a tus resultados y gestiona tus citas en quironsalud.es o en nuestra App.

quironsalud.es





BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN AKADEMIA

ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

1895ean sortua / Fundada en 1895

Una institución libre, independiente, pluridisciplinar y multiprofesional compuesta por profesionales de diversas ciencias de la salud: **Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria.**

Editora de la *Gaceta Médica de Bilbao*, decana de las revistas biosanitarias de España.

La Academia ha desarrollado a lo largo de sus **125 años** de historia una importante labor sociosanitaria de la que han sido principales beneficiarios los ciudadanos de Euskadi. En este tiempo ha aglutinado siempre en torno a sí a lo más granado de la medicina y de las ciencias de la salud del País Vasco.

¿Todavía no eres académico?



¿Cómo ingresar en la Academia?

Basta con acceder a la dirección <http://www.acmbilbao.org/inscripcion-de-academicos/> y rellenar un breve formulario con la solicitud de ingreso, que será valorada por la Junta de Gobierno.

En cuanto a las cuotas, la pertenencia a la Academia es **gratuita para los estudiantes**. La tarifa para los académicos de número es de 60 € al año.



C/ Lersundi, 9, 5.ª planta
48009 Bilbao, Bizkaia

Tel.: +(34) 94 423 37 68

E-mail: academia@acmbilbao.org

<http://www.acmbilbao.org>



¿Qué ofrece?

- Acceder a las **actividades científicas** organizadas por la Academia.
- Formación continuada** acreditada de Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria, con actividades formativas en cada curso académico.
- Acceso a las prestaciones y servicios** de la Academia de Ciencias Médicas y de la Salud de Cataluña y Baleares. www.academia.cat
- Apoyo y asesoramiento** en metodología de la investigación, bioestadística, epidemiología y lectura crítica.
- Posibilidad de solicitar la **consulta de las bases de datos** de referencias bibliográficas de Osakidetza, en virtud del convenio en vigor con la Academia.
- Realizar consultas telemáticas directas** sobre aspectos científicos con los presidentes de cada sección de la ACMB.
- Acceso a los **actos sociales, culturales e institucionales** que organiza anualmente la Academia: Semana de Humanidades, Semana Médica, actos institucionales de inauguración y clausura del curso académico, premios Dr. José Carrasco – D. Máximo de Aguirre, etc.
- Acceso a la **bibliografía propia** de la Academia a través de su hemeroteca virtual.
- Disfrutar de las ventajas derivadas de los cerca de **medio centenar de convenios** que la ACMB mantiene con instituciones, administraciones públicas, universidades, sociedades y empresas.
- Publicar sus artículos** en la revista científica indexada *Gaceta Médica de Bilbao* (www.gacetamedicabilbao.eus), órgano de expresión de la ACMB.
- Pertenecer a una entidad **multiprofesional** de las ciencias de la salud centenaria, con la raigambre e historia de la Academia.

