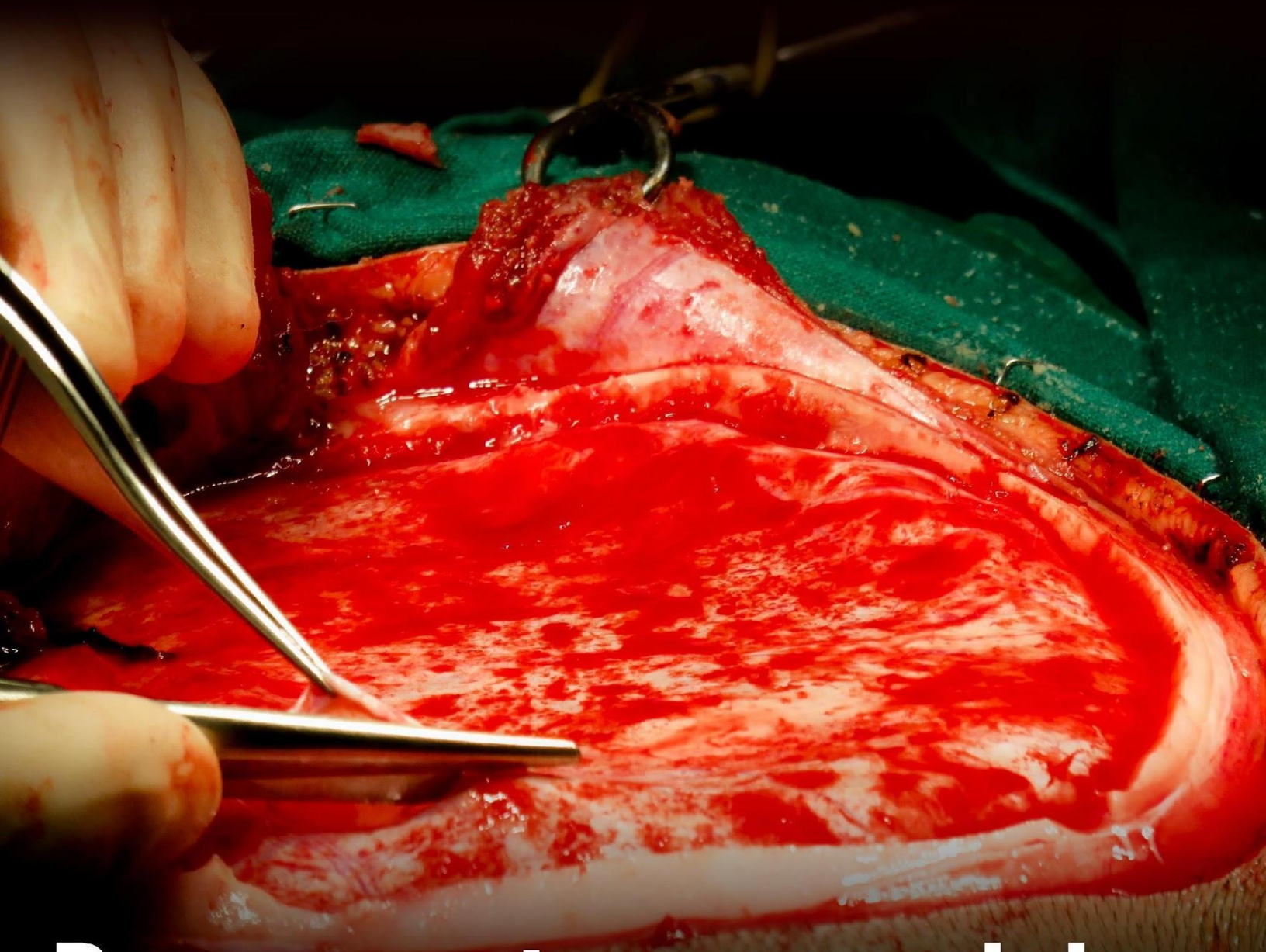
REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Volumen 38 | No.1 | Enero – Junio 2025 | ISSN 2218-8266



Desconectar para vivir

Autora: Alexa D. Precilla Ettrick

Editorial Universidad de Panamá. Derechos reservados. Publicación de libre acceso para uso personal e individual

Relacionados

REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Publicación semestral

Facultad de Medicina

Universidad de Panamá

Vol. 38, No. 1

enero – junio 2025

ISSN 2218-8266

Imagen de portada

"¡Explorando la articulación metacarpofalángica!"

Autora: Alexa D. Prescilla Ettrick

2do Lugar en Fotografía Médica XXVII Jornada Científica CCAEMP

Edición y diseño de portada

Por: Saúl Mendoza

revista.medico-cientifica@up.ac.pa

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

Dr. Eduardo Flores Castro

Rector

Dr. José Emilio Moreno

Vicerrector Académico

Mgter. Arnold Muñoz

Vicerrector Administrativo

Dr. Jaime Javier Gutiérrez

Vicerrector de Investigación y Postgrado

Mgter. Mayanin Rodríguez

Vicerrectora de Asuntos Estudiantiles

Mgter. Ricardo Him

Vicerrector de Extensión

Mgter. Ricardo Parker

Secretario General

Mgter. José Luis Solís

Director General de los Centros Regionales Universitarios

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Dra. Oris Lam de Calvo

Decana

Dr. Américo Lombardo

Vicedecano

COMITÉ EDITORIAL

Editor en jefe

Harry Wolfschoon. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. harrywolfschoon@gmail.com, https://orcid.org/0009-0005-2009-3827

Editores Asociados

Pablo Vega. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. pablo.vega23u@gmail.com https://orcid.org/0009-0001-0743-5993

Raúl Sánchez. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. rjss1500@gmail.com https://orcid.org/0009-0005-5091-0736

Mónica Burrows. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. mburrowsv@gmail.com https://orcid.org/0009-0004-6461-958X

Niko Díaz. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. nikodz04@gmail.com https://orcid.org/0009-0008-5618-030X

Fernando Carrillo. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. carrillo235622@hotmail.com https://orcid.org/0009-0009-5810-7170

Sara Galego. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. saragalego1@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-7651-8307

Editores de Sección

Adrián Cornejo. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. adrian.c0207@gmail.com https://orcid.org/0009-0005-8655-4112

Ana De León. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. Avdlc.07.02@gmail.com https://orcid.org/0009-0008-5178-6513

Alejandra Campos. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. aalemarie26@gmail.com https://orcid.org/0009-0002-4398-2836

Andrea Vargas. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. andreacvargas95@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-7276-1553

Alex Vinda. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. alexivan2001@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-4425-2655

Astrid Butcher. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. astridbutcherb@gmail.com https://orcid.org/0009-0005-4384-5200

Augusto De León. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. augustodeleon111@gmail.com https://orcid.org/0009-0002-7378-8903

Bryant Pérez. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. bryanteliecer1995@gmail.com https://orcid.org/0009-0000-4985-2798

Carlos Contreras. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. carlosivan2828@outlook.com https://orcid.org/0009-0006-6229-0797

Diana Paz. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. dianapaz20@outlook.com https://orcid.org/0009-0002-3353-3869

Diego Espino. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. diegoespino168@gmail.com https://orcid.org/0009-0005-2011-7817

Diomar González. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. diomar.2798@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-0149-1736

Diomedes Barrera. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. diomedes.barrera@hotmail.com https://orcid.org/0009-0009-2967-4088

Emanuel Atencio. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. emanuelmedicina04@gmail.com https://orcid.org/0009-0001-1438-7715

Erasmo Valderrama. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. erasmojvc.12@gmail.com https://orcid.org/0009-0003-4498-3600

Erick Villarreal. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. erickgustavo2001@gmail.com https://orcid.org/0009-0000-4555-4136

Euskadi Lasso. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. eukalasso16@gmail.com https://orcid.org/0009-0001-7477-6915

Fabriccio Sayago. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. fabryasf20@gmail.com https://orcid.org/0009-0001-6742-8234

Gabriela Checa. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. gabrielaechecap@gmail.com https://orcid.org/0009-0009-6641-8980

Hanna Almanza. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. hannylaury@gmail.com https://orcid.org/0009-0003-8817-7256

Jonathan Boniche. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. jonathanbon03@gmail.com https://orcid.org/0009-0009-1972-8345

Jorge Alemán. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. jorge06aleman10@gmail.com https://orcid.org/0009-0009-4802-7329

José Batista. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. jrbatistar@gmail.com https://orcid.org/0009-0008-1765-8040

José Espino. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. espinojose630@hotmail.com https://orcid.org/0009-0005-6294-9670

José Rojas. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. josdanrojas@gmail.com https://orcid.org/0009-0001-2364-3311

Juan Gorrichátegui. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. juanmgp04@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-2752-9181

Juan Moreno. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. Juanpablo11062001@gmail.com https://orcid.org/0000-0001-5590-8305

Khadija Ravat. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. ravatkhadija@gmail.com https://orcid.org/0009-0002-1879-2213

Laura González. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. lauraagonzalezc@gmail.com https://orcid.org/0009-0009-8468-5003

Lía Mojica. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. liagabrielam@gmail.com https://orcid.org/0009-0003-9714-8123

Liz De León. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. lddld08@gmail.com https://orcid.org/0009-0008-6522-6752

Liz Jordan. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. lizgabriella28@gmail.com https://orcid.org/0009-0002-0698-6555

Lucas de Oliveras. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. lucas.andrea.solon@gmail.com https://orcid.org/0009-0006-5823-8304

Madelin Cedeño. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. madelinvanessa.08@gmail.com https://orcid.org/0009-0006-4175-9429

María Juliana Daza Ovalle. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. julydazzo@gmail.com https://orcid.org/0000-0003-0763-4543

Micol Achurra. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. achurramicol@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-1428-0073

Moisés Delvalle. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. mdelvalle2952@gmail.com https://orcid.org/0009-0004-7559-1455

Nicole Endara. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. nicoleendara@hotmail.com https://orcid.org/0009-0008-1430-3981

Paola Pinzón. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. paolapinzon2601@gmail.com https://orcid.org/0009-0005-9757-7213

Pierina Del Prado. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. pieri2401@gmail.com https://orcid.org/0009-0000-5115-3830

Reynaldo García. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. reyjgarcia.30@gmail.com https://orcid.org/0009-0009-3363-7001

Ricardo Calderón. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. rielias30@gmail.com https://orcid.org/0009-0001-3454-444X

Shine Molina. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. shinemolina00@gmail.com https://orcid.org/0009-0000-1498-394X

Sofía de Bernard. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. sofidbg@gmail.com https://orcid.org/0009-0006-4837-7722

Sofía Lebrija. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. sofi.naturaleza@gmail.com https://orcid.org/0009-0001-9724-0961

Talís Arrocha. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. talisarrochafr@gmail.com https://orcid.org/0009-0003-6232-6866

Valeria López. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. valeriaalieth@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-5611-1737

Veronica Lee. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. veronicajadelee@gmail.com https://orcid.org/0009-0003-5949-3882

Viviana Justin. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá. vejf1499@gmail.com https://orcid.org/0009-0009-3750-3967

ISSN

ISSN 2218-8266 / ISSN-L 1608-3849

Periodicidad

La periodicidad de la revista, Revista Médico Científica, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá, es semestral, con dos números al año.

Institución editora

La Revista Médico Científica es editada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

Idioma

Español

Formato

Digital/En línea

Licencia

Licencia de Creative Commons: Atribución-NoComercial-Sinderivados 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)

Público destinatario

Médicos, estudiantes de medicina, investigadores del campo médico y profesionales de ciencias de la salud.

EDITORIAL

Dentro del ámbito de la medicina, nuestra misión no se limita a dominar lo que ya está escrito en los libros; debemos también abrir caminos hacia lo desconocido. En un tiempo donde la información fluye sin filtros y las voces del movimiento anti-ciencia y la desinformación intentan erosionar la confianza en la medicina, la investigación rigurosa y basada en evidencia no es solo un ideal: es una necesidad urgente.

Es normal sentir temor frente a lo que no conocemos. Sin embargo, la ciencia avanza gracias a quienes transforman ese temor en curiosidad y compromiso. Investigar significa admitir que no lo sabemos todo, pero que con método, pensamiento crítico y ética podemos construir conocimiento sólido que sirva de antídoto contra la mentira y el prejuicio.

Hoy, invito especialmente a los estudiantes de medicina de Panamá a convertirse en defensores activos de la verdad científica. Cultivemos desde ahora un espíritu investigador que no solo busque responder preguntas médicas, sino que también sea capaz de enfrentar y desmantelar falsedades con datos, evidencia y argumentación sólida. Recordemos que cada gran avance comenzó con una pregunta sencilla y con el valor de desafiar creencias erróneas.

Los artículos que conforman este primer número del año son prueba de lo que se logra cuando la curiosidad se une a la rigurosidad. Estudios como el manejo del dolor crónico en atención primaria dan vistosidad a un tema poco tratado en las facultades de medicina, pero realmente importante para la salud y bienestar de nuestros pacientes, ya que repercute directamente en su vida. Otro de los artículos concerniente sobre los avances en la terapia génica nos da un pequeño vistazo de lo que existe y lo que ha de venir en la ciencia. Por último, los casos clínicos e imágenes presentadas demuestran el esfuerzo de nuestros estudiantes y futuros profesionales por iniciar en el ámbito de la investigación y lo poco común, algo que como revista científica queremos impulsar cada vez más.

Quisiera agradecer profundamente a todos nuestros autores, a nuestros revisores y equipo editorial, así como a nuestros pares externos, ya que sin ellos, sin su dedicación y profesionalismo no podríamos ofrecer un contenido científico que fortalece la medicina y la sociedad. Les doy la bienvenida a este primer número de la gestión 2025.

Harry Andre Wolfschoon Pérez
Editor en jefe

ÍNDICE

CARTA AL EDITOR 13-15

Terapia génica: La alternativa quirúrgica para el tratamiento de trastornos genéticos neurometabólicos
Stephany J. Morales Víquez

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN 16-26

Prescripción de medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico en atención primaria
Nilka P. Arosemena S.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN 27-38

Caracterización nutricional de pacientes con baja actividad de la enzima diamino oxidasa: un estudio descriptivo y transversal en Panamá
Aissé Sainz, Ana Fernández, Stephanye Villarreal, Flavia Fontes, Israel Ríos- Castillo

CASO CLÍNICO 39-47

Infección pulmonar fúngica por aspergillus en trasplante de órgano sólido manejado con caspofungina
Cristel M. Aguilar, Rafael R. Osorio, Norberto Carreño, Maydelin Pecchio

CASO CLÍNICO 48-56

Traqueobroncomegalia (Síndrome de Mounier-Kuhn) en una mujer de 75 años: reporte de un caso
Madonna Aparicio, Nicolás Carrasco

CASO CLÍNICO 57-59

Osteoma del seno maxilar: Localización inusual
Annie Ng Zhang

IMAGEN MÉDICA 60-62

Puentes internucleares de precursores eritroides en paciente con cáncer de mama invasivo y enfermedad por VIH

Carlos G. Pan Ng, Germán Espino L.

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp.13-15

ISSN 2218-8266

Carta al Editor

Terapia génica: la alternativa quirúrgica para el tratamiento de trastornos genéticos neurometabólicos.

Genetic therapy: the surgical alternative for the treatment of neurometabolic genetic disorders.

Morales Víquez, Stephany J. University Medical Center. Department of Neurosurgery, Israel.
vmorales.sj@gmail.com, https://orcid.org/0009-0007-6836-3552

Recibido: 28/4/2023
Aceptado: 01/05/2023
DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8256

Estimado editor:

Me dirijo a usted para expresar mi interés en un tema que ha cobrado relevancia en los últimos días entre los medios de comunicación de nuestro país: la terapia génica para la deficiencia de L- Aminoácido aromático descarboxilasa (AADC, por sus siglas en inglés). Se trata de una enfermedad rara y debilitante del sistema nervioso central (SNC), y actualmente es una tema de especial tendencia en nuestro país, luego de la reciente participación del Dr. José Asprilla, médico panameño residente de neurocirugía en el Hospital Sheba Tel-HaShomer, el cual formó parte del equipo que aplicó la terapia eladocagene exuparvovec (Upstaza®) de manera directa en el cerebro de un paciente de cuatro años.[1] La terapia génica es una técnica que implica la inserción de material genético en las células de un paciente para corregir una deficiencia genética específica.

La deficiencia de AADC es una enfermedad genética autosómica recesiva, extremadamente rara, que se presenta en la infancia; debido a variantes patógenas homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen de la dopa descarboxilasa (DDC, por sus siglas en inglés). Se caracteriza por la falta de síntesis de catecolaminas (dopamina, epinefrina y norepinefrina) y serotonina en el cerebro. Los pacientes con deficiencia de AADC presentan una variedad de síntomas motores y cognitivos, que incluyen hipotonía, movimientos anormales, retraso en el desarrollo psicomotor y trastornos del sueño.[2,3]

Una revisión sistemática de una publicación reciente refiere que la incidencia global de deficiencia de AADC es desconocida;[2,3] y a la fecha de la publicación del estudio, en la literatura mundial, han sido reportados aproximadamente 135 pacientes con esta condición.[2] Pero es más prevalente en poblaciones asiáticas (especialmente en taiwaneses y japoneses), probablemente debido a un efecto fundador. Se ha estimado que la prevalencia neonatal global de deficiencia de AADC es aproximadamente en 1/42 000, y un programa de tamizaje neonatal de detección de

3-O-metildopa (3-OMD) realizado en Taiwán reveló una prevalencia de aproximadamente 1/32 000. En la población considerada de alto riesgo por esta fuente bibliográfica (es decir, pacientes con sospecha de trastorno del neurotransmisor de aminas biogénicas), la prevalencia es de aproximadamente 0.112% o 1:900. En la población de riesgo asiática, la prevalencia es 50% mayor que en la población no asiática.[3]

Los métodos diagnósticos tradicionales consisten en análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), la cuantificación de ácidos orgánicos urinarios. Además, existe un método más económico, rápido y menos invasivo, que consiste en medir los niveles plasmáticos de 3-OMD en la prueba de gotas de sangre seca; estos niveles suelen ser elevados en pacientes con deficiencia de AADC. Finalmente, el diagnóstico puede confirmarse genéticamente detectando variantes patogénicas homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen DDC.[3]

Actualmente, no hay cura para esta enfermedad y se ha propuesto el uso de Upstaza® como una terapia potencialmente útil. La misma fue aprobada en la Unión Europea y su costo ronda alrededor de $3.7 millones de dólares por una dosis.[4]

La aplicación de la terapia génica implica la inyección directa de un vector viral modificado genéticamente (AAV2-hAADC) en las neuronas dopaminérgicas del cerebro, utilizando la guía de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) para asegurar la infusión del vector en el sitio diana (SmartFrame®, ClearPoint Neuro Inc.).[2,5]

Se han utilizado varias estrategias quirúrgicas para tratar a pacientes con enfermedad de Parkinson (patología neurodegenerativa en que la actividad cerebral de AADC se va perdiendo de forma progresiva sin tratamiento), estos incluyen la colocación de electrodos de neuroestimulación, trasplantes de células y terapia génica. La mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la terapia génica para la enfermedad de Parkinson han utilizado un virus adenoasociado tipo 2 (AAV2, por sus siglas en inglés), que codifica un factor neurotrófico o el gen DDC (hAADC, por sus siglas en inglés), administrado quirúrgicamente directo al putamen. En contraste, los autores plantean la hipótesis de que los pacientes con deficiencia de AADC se beneficiarían de la administración de AAV2- hAADC a dos áreas específicas del mesencéfalo: pars compacta de la sustancia negra (SNc) y el área tegmental ventral (ATV). El fundamento para la selección del mesencéfalo como objetivo, en lugar del putamen, es que las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo y sus proyecciones axonales están estructuralmente intactas en niños con deficiencia de AADC. El objetivo es que el vector viral entregue un gen funcional de AADC a las células cerebrales, lo que debería restaurar la producción de dopamina y mejorar los síntomas del paciente.[2]

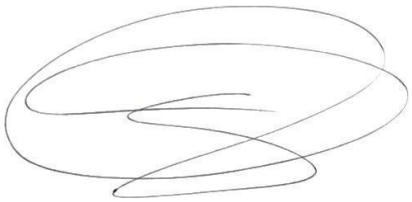
En el mismo estudio, los autores aplicaron esta técnica para entregar AAV2-hAADC a la SNc y ATV en siete pacientes con deficiencia de AADC. Los resultados parecen ser prometedores: los pacientes experimentaron mejoras significativas en su capacidad motora evaluado mediante Gross Motor Function Measure (GMFM-88), un instrumento estandarizado para evaluar los cambios en la función motora gruesa en niños con parálisis cerebral; así como en otros síntomas, como la calidad del sueño y la disminución en la severidad de las discinesias evaluado mediante Dyskinesia score, adaptado de Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).[2]

En una revisión sistemática comparativamente, los pacientes que se sometieron a terapia génica mejoraron su funcionamiento cognitivo y motor versus pacientes tratados de forma sintomática con otras terapias: vitamina B6, agonistas de DOPA e

inhibidores de monoaminooxidasa.[3]

Además de mejorar los síntomas motores y cognitivos, otro artículo ha descrito la eficacia de la terapia con tomografía por emisión de positrones (PET), revelando un aumento en la recaptura putaminal de L-6-fluoro-3, 4- dihidroxifenilalanina ó 6-fluoro-L-m-tirosina trazadores de la terapia, así como un incremento de metabolitos de dopamina y serotonina en el líquido cefalorraquídeo.[5]

La evidencia apunta a que esta terapia puede ser revolucionaria en el manejo de esta patología compleja y puede mejorar significativamente los síntomas neurológicos y la calidad de vida de los pacientes con deficiencia de AADC. Sin embargo, es importante destacar que se necesitan estudios adicionales para confirmar la eficiencia y la seguridad de la técnica a largo plazo. Adicionalmente, el costo actual de la terapia génica podría limitar la disponibilidad de esta terapia para todos los pacientes con deficiencia de AADC a corto y mediano plazo.



Morales Víquez, Stephany

vmorales.sj@gmail.com
https://orcid.org/0009-0007-6836-3552

REFERENCIAS

[1] Villar Liste V. Dr. José Asprilla desde Israel: espero convertir a Panamá en centro de referencia de terapia génica [Internet]. La Web de la Salud; 2023 [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en: https://lawebdelasalud.com/dr- jose-asprilla-desde-israel-espero-convertir-a-panama-en- centro-de-referencia-de-terapia-genica/

[2] Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, Imamura-Ching J, Viehoever A, Grijalvo-Perez A, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. Nat Commun [Internet]. 2021;12(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24524-8

[3] Rizzi S, Spagnoli C, Frattini D, Pisani F, Fusco C. Clinical features in aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: A systematic review. Behav Neurol [Internet]. 2022;2022:2210555. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2022/2210555

[4] Shapiro L. NICE: AADC deficiency therapy Upstaza to be provided at low, no cost [Internet]. AADC News. 2023 [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en: https://aadcnews.com/news/nice-aadc-deficiency-therapy-upstaza-be-provided-low-no-cost/

[5] Hwu PW-L, Kiening K, Anselm I, Compton DR, Nakajima T, Opladen T, et al. Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease. EMBO Mol Med [Internet]. 2021;13(9):e14712. Disponible en: http://dx.doi.org/10.15252/emmm.202114712

REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp.16-26
ISSN 2218-8266

Trabajo de investigación

Prescripción de medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico en atención primaria.

Prescription of non-pharmacological treatment for the management of chronic pain in primary care.

Arosemena Sandoval, Nilka Priscilla. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá.
nilka.priscilla@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8602-0402

Recibido: 9/10/2024
Aceptado: 16/10/2024
DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8226

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El dolor crónico es un motivo común de atención médica y para su manejo adecuado se necesita un abordaje multidisciplinario; incluyendo medidas no farmacológicas. Con este estudio, se busca determinar las características de la prescripción de las medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico en atención primaria.
METODOLOGÍA: Se realizó un estudio observacional transversal, por medio de la aplicación de un cuestionario a 127 médicos de atención primaria de las Policlínicas de la Región Metropolitana de la Caja de Seguro Social (CSS) entre marzo y abril de 2023, en donde se realizaron la prueba exacta de Fisher y chi cuadrado para valorar significancia estadística en las diferencias por grupos.
RESULTADOS: El 94% de los médicos encuestados atiende regularmente a pacientes con dolor crónico y el 86% utiliza medidas no farmacológicas en su tratamiento.
Entre las medidas utilizadas, la rehabilitación física (39%) y los cambios en los estilos de vida (38%) fueron las más frecuentes. Sin embargo, se identificaron como principales limitaciones la falta de tiempo (35%) y de recursos (32%). Además, el diagnóstico más común asociado al uso de estas medidas fue el dolor crónico secundario a osteoartrosis (32%).
CONCLUSIONES: Las medidas no farmacológicas son ampliamente utilizadas para el manejo del dolor crónico en atención primaria, aunque existen limitaciones para su uso. Sin embargo, se necesitan estudios más complejos que nos ayuden a evaluar la necesidad e impacto en pacientes con dolor crónico.

PALABRAS CLAVE: *Dolor crónico, Medicina Alternativa, Terapias Complementarias.*

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic pain is a common reason for medical attention and its proper management requires a multidisciplinary approach, including non-pharmacological measures. This study seeks to determine the characteristics of the prescription of non-pharmacological measures for the management of chronic pain.
METHODOLOGY: An observational cross-sectional study was carried out by applying a questionnaire to 127 primary care physicians from the CSS Metropolitan Region´s Polyclinics between March and April 2023, where the Fisher´s exact test and chi square test were performed to assess statistical significance in the differences between groups.
RESULTS: 94% of the physicians surveyed regularly see patients with chronic pain, and 86% use non-pharmacological measures in their treatment.
Among the measures used, physical rehabilitation (39%) and lifestyle changes (38%) were the most frequent. However, the main limitations identified were lack of time (35%) and lack of resources (32%). In addition, the most common diagnosis associated with the use of these measures was chronic pain secondary to osteoarthritis (32%).
CONCLUSIONS: Non-pharmacological measures are widely used for the management of chronic pain in primary care, although there are limitations to their use. However, more complex studies are needed to help evaluate the need for and impact of these measures on patients with chronic pain.

KEY WORDS: *Chronic pain, Alternative medicine, Complementary therapies.*

El dolor es una de las principales causas por el cuales los pacientes buscan atención médica, sobre todo a nivel de atención primaria, y es la principal causa de discapacidad en el mundo.[1] El dolor crónico se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable que persiste más allá del tiempo de recuperación de la injuria y que permanece más de tres meses [2]

Este tipo de dolor no cumple una función biológica útil y es fuente de gran sufrimiento y discapacidad en aquellos que lo presentan, impactando de manera importante su calidad de vida [3] ya que puede implicar además de una causa biológica, componentes psicológicos y sociales. Al ser una entidad tan compleja, el dolor crónico, debe ser abordado de manera multimodal [4] incluyendo una mezcla de componentes médicos, físicos y psicológicos.

Por la complejidad del dolor crónico se recomienda para su abordaje, además de la terapia convencional (fármacos y procedimientos), el uso de medidas no farmacológicas como la terapia física, técnicas psicológicas, medicina complementaria o alternativa y cambios de estilos de vida. [2,5,6]

Diversos estudios han evaluado la eficacia de algunas medidas no farmacológicas contra fármacos de primera línea en condiciones específicas, como en el dolor secundario a osteoartrosis, dolor lumbar crónico, dolor secundario a fibromialgia, entre otros, que han servido de base para la confección de guías internacionales [7,8,9].

El uso de medidas no farmacológicas en el abordaje de pacientes con dolor crónico ha sido muy estudiado en otros países [10,11,3]. Sin embargo, en Panamá no se cuenta con estudios acerca del uso de estas medidas a nivel de atención primaria.

El objetivo de este estudio es evaluar las características de la prescripción de medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico, su uso y las principales patologías para las cuales se prescriben estas terapias, en pacientes de la consulta externa de unidades de atención primaria de la Caja de Seguro Social (CSS) de Panamá.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, realizado a través de la aplicación de un cuestionario a todos los médicos de atención primaria (Medicina General, Medicina Interna, Medicina Familiar) que atendían pacientes en la consulta externa de las siete policlínicas de la CSS de la región metropolitana y de la región de San Miguelito, entre marzo y abril de 2023.

Se incluyeron todos los médicos generales, internistas y familiares idóneos que aceptaran participar firmando el consentimiento informado. Se excluyeron aquellos médicos que se dedicaban exclusivamente a funciones administrativas, servicio de urgencias y a los que estaban de vacaciones o de permiso durante el periodo de estudio.

A los médicos encuestados se le realizaron preguntas respecto a si atendían o no pacientes con dolor crónico, si prescribían o no las medidas no farmacológicas, qué tanto prescribían estas medidas, cuáles eran las medidas que prescribían, entre otras.

Las medidas no farmacológicas evaluadas en este estudio fueron: Medicina complementaria o alternativa, rehabilitación física, técnicas psicológicas y cambios de estilos de vida, como realizar actividad física y cambios en la dieta.

Este estudio fue aprobado por el comité de bioética de la investigación, a través de la certificación N CBI-CHDrAAM-018-2023 y se cumplió con los principios éticos y morales que rigen las investigaciones que involucran sujetos humanos.

Los datos obtenidos en el cuestionario se registraron en una base de datos creada en Microsoft Excel, y los datos descriptivos se presentaron utilizando tablas, gráficas y medidas de resumen como la media.

Además, se realizaron cruces entre variables cualitativas como atención de pacientes con dolor crónico por especialidad del médico; prescripción de medidas no farmacológicas según tiempo de ejercer medicina, especialidad, edad y sexo del médico; cantidad de pacientes atendidos con dolor crónico al día por especialidad del médico; entre otras. Se aplicaron pruebas estadísticas de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher, con el fin de identificar relaciones estadísticamente significativas con una $P < 0.05$ con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

De los 127 médicos encuestados, la media de edad fue de 56 años, con el 52% (66/127) del sexo femenino, y un promedio de 25 años de ejercer la profesión médica. (Ver Tabla 1).

Este estudio encontró que el 94% (120/127) de los médicos encuestados refirió "atender pacientes con dolor crónico", con una media de atención de ocho pacientes con dolor crónico por día.

Con respecto a la prescripción de medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico, un 86% (109 encuestados) de los médicos respondió prescribir estas medidas y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos por especialidad del médico, sexo, edad, tiempo de ejercer la medicina y la policlínica en donde labora el médico encuestado. (Ver Tabla 2).

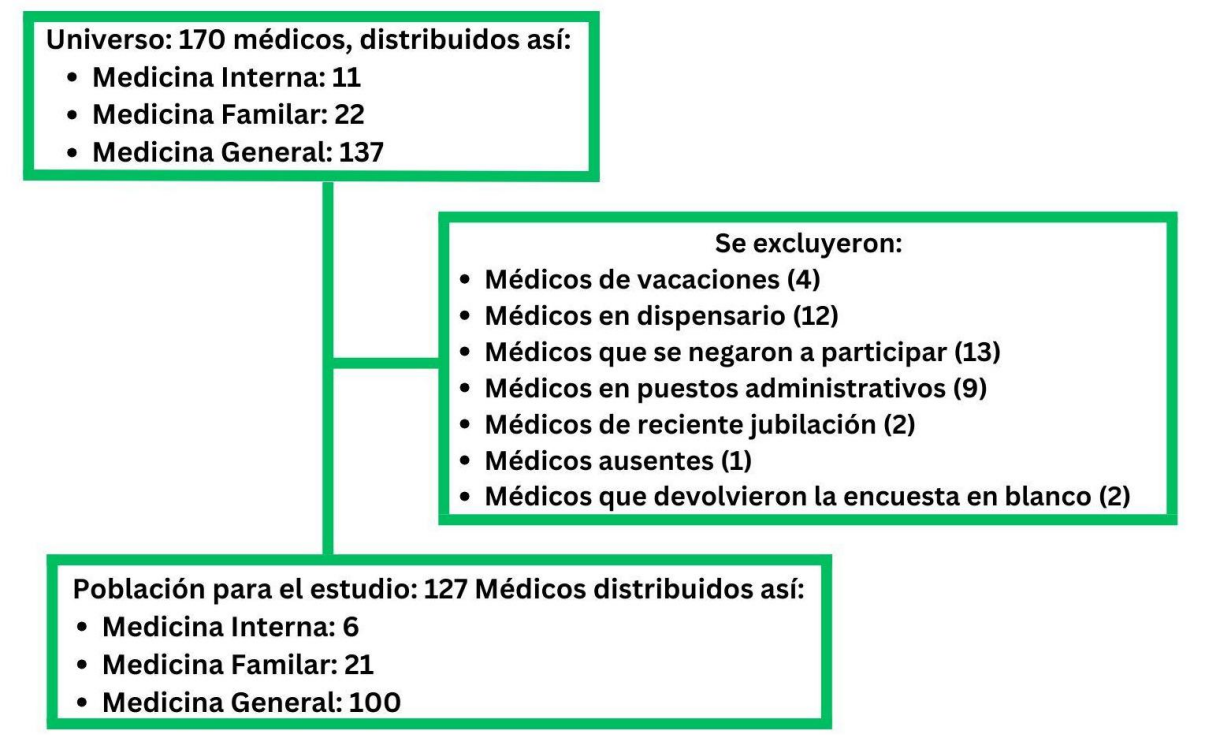


Figura 1. Población final del estudio.

Participaron 127 médicos de atención primaria.

Fuente: *Diagrama de autoría propia.*

Tabla 1: Características sociodemográficas de los médicos de atención primaria encuestados.

Rangos de edad	Médicos Encuestados	
	n	%
30-40 años	15	12%
41-50 años	32	25%
51-60 años	29	23%
>60 años	51	40%
Total	127	100%
Sexo	**n**	**%**
Femenino	66	52%
Masculino	61	48%
Total	127	100%
Tiempo de Ejercer	**n**	**%**
1-10 años	13	10%
11-20 años	39	31%
21 años o más	75	59%
Total	127	100%
Especialidad del médico	**n**	**%**
Medicina Interna	6	5%
Medicina Familiar	21	16%
Medicina General		79%
Total	127	100%
Policlínica	**n**	**%**
Manuel María Valdés (San Miguelito)	21	17%
J.J Vallarino (Juan Díaz)	20	16%
Don Alejandro De la Guardia (Bethania)	19	15%
Manuel Ferrer Valdés (Calle 25)	18	14%
Dr. Carlos N. Brin (San Francisco)	17	13%
Don Generoso Guardia (Santa Librada)	16	12.50%
Presidente Remón (Calle 17)	16	12.50%
Total	127	100%

Fuente: *Base de datos: Médicos de atención primaria encuestados. Policlínicas de la región metropolitana de la CSS. Marzo – Abril, 2023.*

Tabla 2: Prescripción de medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico según características del médico encuestado.

Metabolismo	Prescripción de medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico		
	Sí	No	Valor P
Especialidad			P= 0.0810*
Medicina Interna	5 (83%)	1 (17%)	
Medicina Familiar	21 (100%)	0	
Medicina General	83 (83%)	17 (17%)	
Sexo			P= 0.4929 †
Femenino	58 (88%)	8 (12%)	
Masculino	51 (84%)	10 (16%)	
Edad			P= 0.4610 †
30-40 años	12 (80%)	3 (20%)	
41-50 años	30 (94%)	2 (6%)	
51-60 años	25 (86%)	4 (14%)	
>60 años	42 (82%)	9 (18%)	
Tiempo de ejercer Medicina			P= 0.9559 †
1 a 10 años	11 (71%)	2 (29%)	
11 a 20 años	34 (87%)	5 (13%)	
21 años o más	64 (85%)	11 (15%)	
Policlínica			P= 0.2611*
Dr. Carlos N. Brin	14 (82%)	3 (18%)	
Presidente Remón	11 (69%)	5 (31%)	
Dr. Manuel Ferrer Valdés	18 (100%)	0	
Don Alejandro de la Guardia	16 (84%)	3 (16%)	
Dr. J.J. Vallarino Z.	17 (85%)	3 (15%)	
Dr. Generoso Guardia	14 (88%)	2 (12%)	
Manuel María Valdés	19 (90%)	2 (10%)	

*Utilizando la prueba exacta de Fisher

† Utilizando chi cuadrado de Pearson

Fuente: *Base de datos: Médicos de atención primaria encuestados. Policlínicas de la región metropolitana de la CSS. Marzo – Abril, 2023*

Al evaluar la proporción de pacientes con dolor crónico, a los cuales se les prescriben medidas no farmacológicas, se observó que el 37% (47 encuestados) de todos los médicos encuestados prescriben medidas no farmacológicas a "todos sus pacientes con dolor crónico".

Al analizar por especialidad médica la proporción de pacientes a los cuales les prescriben estas medidas, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de especialidad del médico utilizando la prueba exacta de Fisher con un valor de **P =0.0021**.

En donde el porcentaje de médicos que respondieron prescribir medidas no farmacológicas "a todos sus pacientes" fue de 72% para los Médicos Familiares, de 31% en el caso de los Médicos Generales y 17% en los Médicos Internistas. (Ver Tabla 3)

Tabla 3: Proporción de pacientes a los cuales se les prescriben medidas no farmacológicas.

Pacientes a los cuales les prescriben medidas no farmacológicas	Especialidad del médico			Valor P
	Medicina Interna	Medicina Familiar	Medicina General	
Ningún paciente	1 (17%)	0	17 (17%)	P= 0.0021
A un cuarto de los pacientes	1 (17%)	0	24 (24%)	
A la mitad de los pacientes	2 (32%)	3 (14%)	19 (19%)	
A tres cuartos de los pacientes	1 (17%)	3 (14%)	9 (9%)	
A todos los pacientes	1 (17%)	15 (72%)	31 (31%)	

***Fuente**: Base de datos: Médicos de atención primaria encuestados. Policlínicas de la región metropolitana de la CSS. Marzo – Abril, 2023.*

En la tabla 3 se ilustran las respuestas de los médicos de atención primaria encuestados con respecto a la proporción de pacientes a los cuales les prescriben medidas no farmacológicas, expresadas en números enteros y en porcentajes.

Este estudio observó que las medidas no farmacológicas más prescritas fueron la rehabilitación física con 39% y los cambios de estilos de vida con 38% (Ver Figura 2), resultado que se mantuvo al evaluarlo por especialidad, tiempo de ejercer, sexo y policlínica donde ejercer el médico encuestado.

Este estudio encontró que los principales diagnósticos para los cuales los médicos de atención primaria encuestados prescriben medidas no

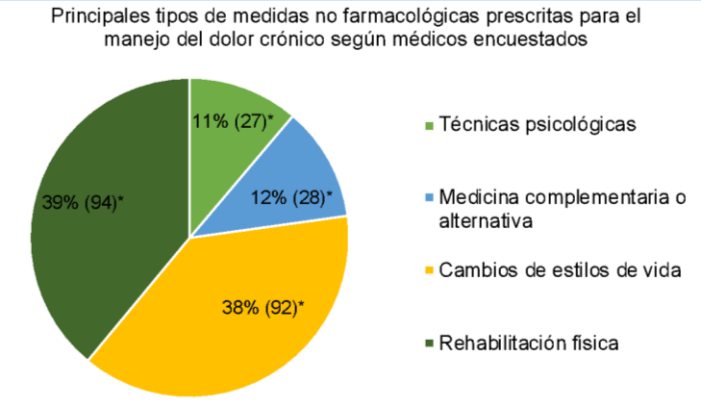


Figura 2. Principales tipos de medidas no farmacológicas prescritas para el manejo del dolor crónico según médicos encuestados.

* En "()" se muestran los valores en números enteros.

***Fuente:** Base de datos: Médicos de atención primaria encuestados. Policlínicas de la región metropolitana de la CSS. Marzo – Abril, 2023.*

farmacológicas fueron en el dolor crónico secundario a osteoartrosis (32%) y secundario a radiculopatías (24%), seguidos del dolor neuropático (16%), dolor por artritis (15%) y menos comúnmente en el dolor secundario a fibromialgia (13%). (Ver Figura 3)

Sin embargo, se pudo observar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los diagnósticos por grupos de especialidad de los médicos encuestados, con un valor de **P =0.00022**. (Ver Figura 4)

En este estudio se observó que los médicos internistas encuestados respondieron prescribir medidas no farmacológicas a pacientes con dolor crónico secundario a radiculopatías; a diferencia de los médicos generales, en donde fue más común el uso de estas medidas en osteoartrosis; y los médicos familiares, los cuales respondieron utilizarlas mayormente en dolor secundario a neuropatías.

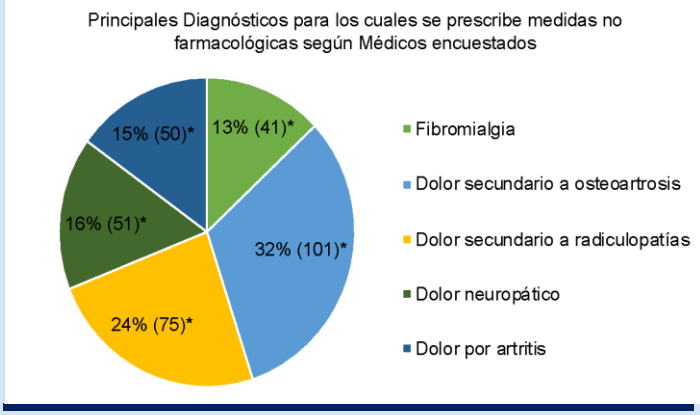


Figura 3. Principales diagnósticos para los cuales se prescriben medidas no farmacológicas para manejo del dolor crónico.

* En "()" se muestran los valores en número enteros.

Fuente: *Base de datos: Médicos de atención primaria encuestados. Policlínicas de la región metropolitana de la CSS. Marzo – Abril, 2023.*

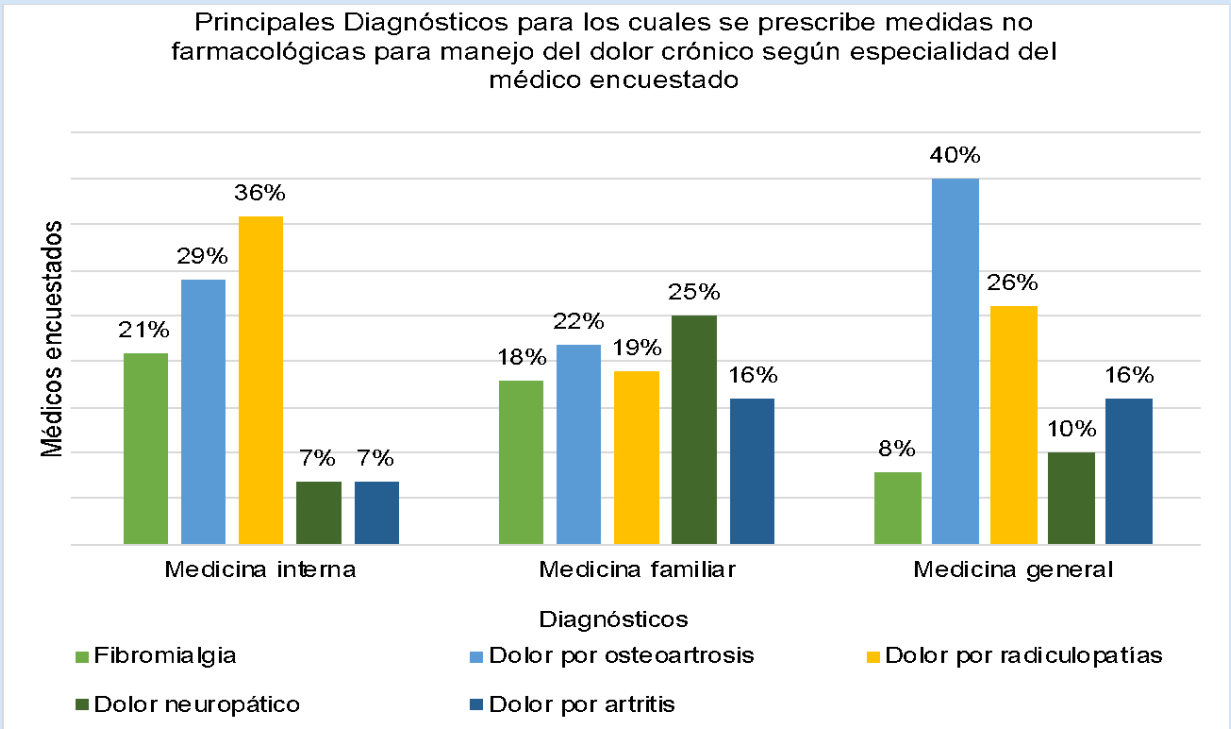


Figura 4. Principales diagnósticos para los cuales se prescriben medidas no farmacológicas según especialidad del médico encuestado.

Fuente: *Base de datos: Médicos de atención primaria encuestados. Policlínicas de la región metropolitana de la CSS. Marzo – Abril, 2023.*

Cabe destacar que no se encontraron diferencias al evaluar los diagnósticos en los cuales se prescriben medidas no farmacológicas según tiempo de ejercer y policlínica donde labora el médico encuestado.

En la figura 4 se puede observar los diferentes diagnósticos para los cuales los médicos encuestados respondieron prescribir medidas no farmacológicas agrupados según especialidad del médico.

Por último, este estudio encontró que las principales barreras para la prescripción de medidas no farmacológicas fueron: "Tiempo insuficiente para prescribir medidas no farmacológicas" (35%) y "Falta de recursos en la institución" (32%), seguido de "Pobre aceptación o rechazo por parte del paciente" (19%), "Falta de conocimiento sobre cómo prescribirlas" (12%), y por último "Considerar que no son terapias efectivas" (2%). (Ver Figura 5).

El orden de las diferentes barreras para la prescripción de las medidas no farmacológicas fue el mismo independientemente de la especialidad médica, el tiempo de ejercer y policlínica en donde labora el médico encuestado.

En la figura 5 se puede observar las principales barreras o limitaciones al momento de prescribir medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico según los médicos de atención primaria encuestados.

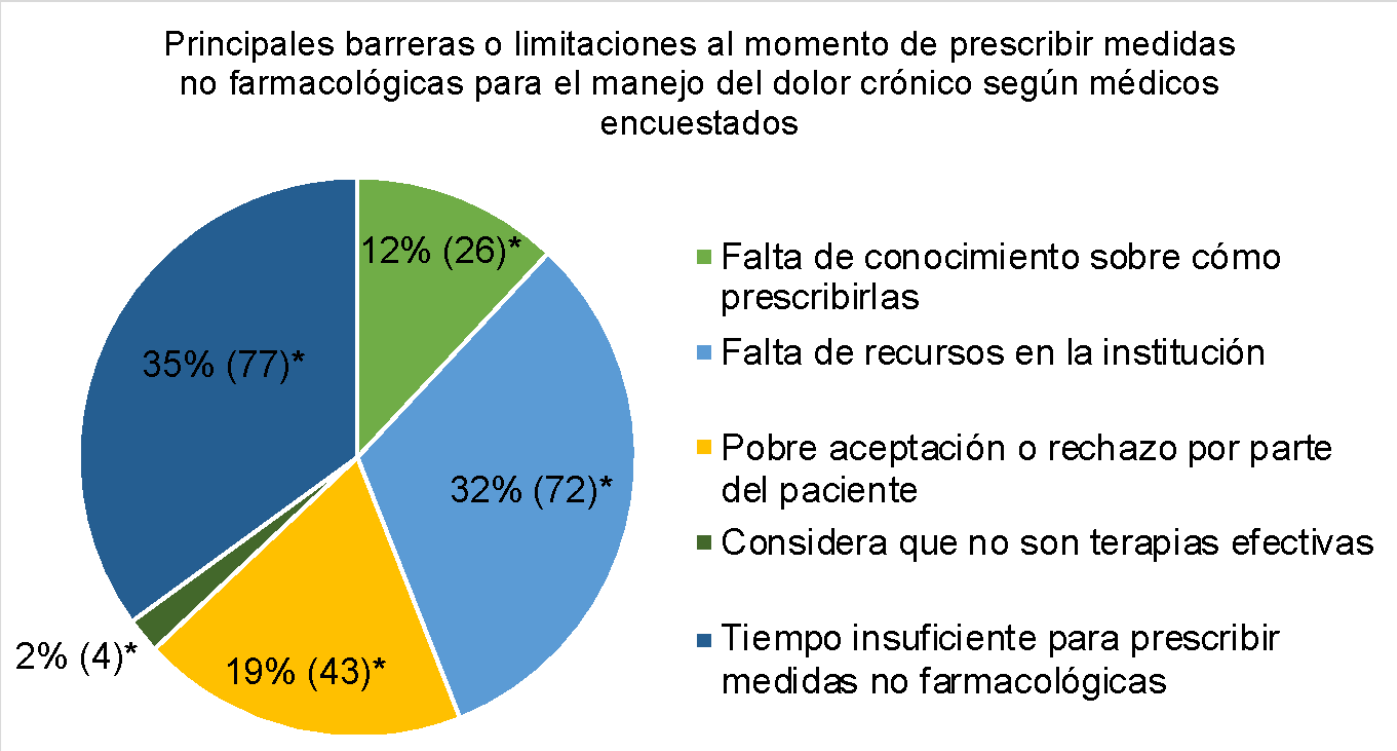


Figura 4. Principales barreras o limitaciones al momento de prescribir medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico.

* En "()" se muestran los valores en número enteros.

Fuente: *Base de datos: Médicos de atención primaria encuestados. Policlínicas de la región metropolitana de la CSS. Marzo – Abril, 2023.*

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la mayoría de los encuestados 94% (120/127), independiente de su especialidad atienden pacientes con dolor crónico, debido a que el dolor crónico es una de las principales causas por la cual los pacientes buscan atención médica. [1]

También, al encontrar que el promedio de pacientes con dolor crónico que atienden por día los médicos encuestados fue de ocho (8), podemos reafirmar que es un síntoma frecuente en la consulta externa de los médicos de atención primaria de la CSS.

Tomando en cuenta que según la norma de atención de la consulta externa de la CSS, los médicos generales e internistas debe atender hasta 32 cupos y los médicos familiares 24 cupos [12], 8 pacientes representarían aproximadamente 25% de los pacientes de la consulta diaria de los médicos generales e internistas y cerca del 33% para los médicos familiares.

Por lo expresado anteriormente, el "dolor crónico" es una entidad para la cual se debería invertir en recursos para su manejo, dado lo prevalente que es la misma en los pacientes de la consulta externa de la CSS.

Con respecto a la prescripción de medidas no farmacológicas para el manejo del dolor crónico, se encontró que la mayoría de los encuestados prescriben estas medidas, hallazgo que concuerda con los resultados encontrados en otros estudios en donde "la mayoría de los profesionales de la salud presentan actitudes positivas a favor del uso de medidas no farmacológicas, complementarias o alternativas".[13,14,15]

Otro aspecto evaluado fue la proporción de pacientes con dolor crónico a la cual se les prescribían medidas no farmacológicas, en donde se encontró que la mayoría (66%) prescriben estas medidas a la mitad o más de sus pacientes con dolor crónico.

Este estudio encontró que, entre los grupos de especialidades médicas, había diferencias estadísticamente significativas en las respuestas de la frecuencia de prescripción de medidas no farmacológicas, en donde destacan los Médicos de Familia al prescribir estas intervenciones a un 72% de sus pacientes.

Los principales tipos de medidas no farmacológicas que la población general encuestada respondió prescribir para el manejo del dolor crónico, fueron la **rehabilitación física** y los **cambios de estilos de vida**.

Los cambios de estilos de vida (principalmente la actividad física de manera regular) y la rehabilitación física, cuentan con evidencia, aunque limitada, de presentar mejoría del dolor crónico secundario a osteoartrosis y en pacientes con fibromialgia.[4,5]

Considerando que este estudio encontró que el diagnóstico más frecuente para la prescripción de estas medidas fue en el dolor secundario a osteoartrosis, podríamos inferir que esta es una de las razones por las cuales los cambios de estilos de vida y la rehabilitación física fueron las medidas más prescritas.

Medidas no farmacológicas del grupo de técnicas psicológicas, como la terapia cognitiva conductual (TCC) y el mindfulness, según el estudio de Majeed & Sudak, han encontrado evidencia moderada de que las intervenciones basadas en técnicas psicológicas reducen la percepción del dolor, aumentan la movilidad, mejoran el funcionamiento y el bienestar.[16] Otros estudios como el de Cherkin et al, reportaron un pequeño beneficio en la mejoría del dolor crónico lumbar con el uso de TCC en comparación con el manejo usual [16]. Sin embargo,

solo un 11% de los encuestados respondieron prescribir medidas de este grupo.

Situación similar ocurre en la prescripción de medidas dentro del grupo de la medicina complementaria, ya que, por ejemplo, el yoga presenta evidencia, aunque moderada, de mejorar el dolor crónico en pacientes con fibromialgia,[17, 18] osteoartrosis, especialmente de la columna y rodilla[8] y dolor radicular [19,20].

Con respecto a los diagnósticos evaluados para la prescripción de medidas no farmacológicas, este estudio encontró diferencias con significancia estadística en las respuestas de los tipos de diagnósticos por grupos de especialidad médica, por lo cual concluimos que **la especialidad del médico encuestado puede influir en los diagnósticos para los cuales se prescriben estas medidas.**

Estos resultados se pudieran atribuir principalmente a las patologías que manejan cada uno de estos grupos de médicos en la consulta externa.

Finalmente, este estudio encontró que las principales barreras o limitaciones percibidas por los médicos encuestados para la prescripción de medidas no farmacológicas fueron **la falta de tiempo para prescribir estas medidas y la falta de recursos en la institución**. Estas barreras se identificaron independientemente de la especialidad médica, el tiempo de ejercicio profesional y la policlínica donde laboraban los médicos.

Los resultados encontrados coinciden con otros estudios, en donde una barrera importante para la prescripción de medidas no farmacológicas fue el tiempo insuficiente en la consulta médica para la prescripción de estas medidas.[20]

Finalmente, es necesario recalcar que, para el manejo del dolor crónico a nivel de atención primaria, es necesario contar con herramientas que permitan un abordaje multidisciplinario, por lo tanto, el uso de estas medidas debería ser promovido en las instituciones de salud, sobre todo porque encontramos que los médicos no presentan una actitud negativa ante el uso de estas medidas.

No obstante, además de la promoción, es necesario corregir las limitantes actuales para la prescripción de estas medidas, por lo que recomendamos reevaluar el tiempo destinado para la atención de pacientes con dolor crónico y facilitar el acceso a las medidas no farmacológicas.

CONCLUSIONES

En este estudio se pudo comprobar que los médicos de atención primaria de las policlínicas de la región metropolitana y de San Miguelito de la CSS atienden de manera regular pacientes con dolor crónico en su consulta diaria y que la prescripción médica de medidas no farmacológicas por parte de esta población es bastante frecuente con un 86% (109 encuestados) que refirieron prescribirlas.

Este estudio no encontró mayores diferencias en la prescripción de estas medidas según características sociodemográficas, tiempo de ejercer y policlínicas donde ejercen. Sin embargo, las medidas farmacológicas no se utilizan de manera homogénea, ya que se encontraron diferencias entre grupos de especialidades médicas en la proporción de la prescripción.

Las principales medidas no farmacológicas utilizadas fueron la rehabilitación física y los cambios de estilos de vida, y los principales diagnósticos para los cuales se prescriben estas terapias fueron en el dolor secundario a osteoartrosis y radiculopatías.

Finalmente, según los hallazgos de este estudio, la prescripción de las medidas no farmacológicas está limitada principalmente por la falta de tiempo y recursos en las instituciones de salud.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet. 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7. PMID: 34062143.

[2] Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain. 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384. PMID: 30586067.

[3] Bilbeny N. Dolor crónico en Chile. Revista Médica Clínica Las Condes. 2019; 30(6), 397–406. doi: 10.1016/j.rmclc.2019.08.002

[4] Flynn DM. Chronic Musculoskeletal Pain: Nonpharmacologic, Noninvasive Treatments. Am Fam Physician. 2020 Oct 15;102(8):465-477. PMID: 33064421.

[5] Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. Med Clin North Am. 2016 Jan;100(1):55-64. doi: 10.1016/j.mcna.2015.08.012. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26614719.

[6] Alemanno F, Houdayer E, Emedoli D, Locatelli M, Mortini P, Mandelli C, et al. Efficacy of virtual reality to reduce chronic low back pain: Proof-of-concept of a non-pharmacological approach on pain, quality of life, neuropsychological and functional outcome. PLoS One. 2019 May 23;14(5):e0216858. doi: 10.1371/journal.pone.0216858. PMID: 31120892; PMCID: PMC6532874.

[7] Ketenci A, Zure M. Pharmacological and non-pharmacological treatment approaches to chronic lumbar back pain. Turk J Phys Med Rehabil. 2021 Mar 4;67(1):1-10. doi: 10.5606/tftrd.2021.8216. PMID: 33948537; PMCID: PMC8088811.

[8] Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, et al. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. Report No.: 20-EHC009. PMID: 32338846.

[9] Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28192789.

[10] Zelaya CE, Dahlhamer JM, Lucas JW, Connor EM. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain Among U.S. Adults, 2019. NCHS Data Brief. 2020 Nov;(390):1-8. PMID: 33151145.

[11] Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T; OPENMinds. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritization and action to improve knowledge and availability of appropriate care. BMC Public Health. 2013 Dec 24;13:1229. doi: 10.1186/1471-2458-13-1229. PMID: 24365383; PMCID: PMC3878786.

[12] Caja de Seguro Social, Dirección Ejecutiva Nacional de Servicios y Prestaciones en Salud. Manual de normas administrativas para la atención en la consulta externa de las instalaciones de salud de la Caja de Seguro Social. Caja de Seguro Social; 2012 Abril; 15-49.

[13] Aveni E, Bauer B, Ramelet AS, Kottelat Y, Decosterd I, Finti G, et al. The Attitudes of Physicians, Nurses, Physical Therapists, and Midwives Toward Complementary Medicine for Chronic Pain: A Survey at an Academic Hospital. Explore (NY). 2016 Sep-Oct;12(5):341-6. doi: 10.1016/j.explore.2016.06.001. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27450407.

[14] Wahner-Roedler DL, Lee MC, Chon TY, Cha SS, Loehrer LL, Bauer BA. Physicians' attitudes toward complementary and alternative medicine and their knowledge of specific therapies: 8-year follow-up at an academic medical center. Complement Ther Clin Pract. 2014 Feb;20(1):54-60. doi: 10.1016/j.ctcp.2013.09.003. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24439646.

[15] Bahall M, Legall G. Knowledge, attitudes, and practices among health care providers regarding complementary and alternative medicine in Trinidad and Tobago. BMC Complement Altern Med. 2017 Mar 8;17(1):144. doi: 10.1186/s12906-017-1654-y. PMID: 28274222; PMCID: PMC5343420.

[16] Cherkin DC, Herman PM. Cognitive and Mind-Body Therapies for Chronic Low Back Pain and Neck Pain: Effectiveness and Value. JAMA Intern Med. 2018 Apr 1;178(4):556-557. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0113. PMID: 29507946.

[17] Majeed MH, Ali AA, Sudak DM. Mindfulness-based interventions for chronic pain: Evidence and applications. Asian J Psychiatr. 2018 Feb;32:79-83. doi: 10.1016/j.ajp.2017.11.025. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29220782.

[18] Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. Yoga for rheumatic diseases: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2013 Nov;52(11):2025-30. doi:

10.1093/rheumatology/ket264. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23934220.

[19] Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. Rheumatol Int. 2017 Jan;37(1):29-42. doi: 10.1007/s00296-016-3481-8. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27107994.

[20] Patel SJ, Kemper KJ, Kitzmiller JP. Physician perspectives on education, training, and implementation of complementary and alternative medicine. Adv Med Educ Pract. 2017 Jul 25;8:499-503. doi: 10.2147/AMEP.S138572. PMID: 28794663; PMCID: PMC5536234.

REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp.27-38
ISSN 2218-8266

Trabajo de Investigación

Caracterización nutricional de pacientes con baja actividad de la diamino oxidasa: un estudio retrospectivo en Panamá

Nutritional characterization of patients with low diamine oxidase activity: a retrospective study in Panamá

Sainz, Aissé. Caja de Seguro Social, Policlínica Don Alejandro de la Guardia,Panamá. asainz@css.gob.pa, https://orcid.org/0009-0000-7758-1622

Fernández, Ana. Universidad de Panamá,Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética, Panamá. analuciafer19@gmail.com, https://orcid.org/0009-0009-0473-6078

Villarreal, Stephanye. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética, Panamá. sthephanye20@gmail.com, https://orcid.org/0009-0009-6894-1281

Fontes, Flavia. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética, Panamá. flavia.fontes@up.ac.pa, https://orcid.org/0009-0008-0909-4521

Ríos-Castillo, Israel. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética, Panamá. israel.rios@up.ac.pa, https://orcid.org/0000-0001-9443-3189

Recibido: 01/05/2025

Aceptado: 02/05/2025

DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8227

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La deficiencia de la enzima diamino oxidasa (DAO), encargada de degradar histamina ingerida a través de alimentos, se ha asociado a diversos síntomas como migraña, molestias gastrointestinales, alergias y fatiga crónica. A pesar de su creciente reconocimiento en otros países, en Panamá existe escasa información sobre su prevalencia y características clínicas, limitando su diagnóstico oportuno y tratamiento nutricional adecuado.

OBJETIVO: Describir síntomas, diagnósticos y estado nutricional de pacientes con baja actividad de la enzima DAO atendidos en una policlínica de Panamá entre enero 2018 y febrero 2020.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo basado en la revisión de 116 expedientes clínicos de pacientes con baja actividad de DAO atendidos en una policlínica de Panamá. La deficiencia fue confirmada mediante prueba radio inmuno ensayo (RIA) sanguínea. Se recopilaron datos sociodemográficos, antropométricos, bioquímicos, dietéticos, clínicos y de estilo de vida.

RESULTADOS: El 85.3% eran mujeres; el 54.3% tenía entre 19 y 65 años. El 70.7% presentó una actividad enzimática intermedia y 29.3% baja. 39.7% fue clasificado con obesidad y 31% presentaba dislipidemia. Los síntomas más frecuentes fueron fatiga crónica (54.3%), cólicos intestinales (52.6%), distensión abdominal (46.6%) y estreñimiento (41.3%). Se identificaron hasta 43 tipos de alergias alimentarias, siendo la leche y la caseína las más reportadas.

CONCLUSIÓN: Los hallazgos reflejan que la mayoría de los pacientes con deficiencia de DAO eran mujeres con comorbilidades metabólicas, múltiples alergias alimentarias y síntomas diversos, lo que subraya la necesidad de fortalecer abordaje nutricional clínico e investigación sobre esta condición en Panamá.

PALABRAS CLAVE: *histamina, diamino oxidasa, hipersensibilidad, síndrome del intestino irritable, dieta.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diamine oxidase (DAO) deficiency, responsible for degrading histamine from dietary sources, has been associated with various symptoms such as migraine, gastrointestinal discomfort, allergies, and chronic fatigue. Despite its growing recognition in other countries, there is limited information in Panama regarding its prevalence and clinical characteristics, which hinders timely diagnosis and adequate nutritional treatment.

OBJECTIVE: The aim of this study was to describe the symptoms, diagnoses, and nutritional status of patients with low DAO activity treated at a primary care facility in Panama between January 2018 and February 2020.

METHODS: A descriptive, longitudinal, and retrospective study was conducted through the review of 116 clinical records of patients with low DAO activity treated at a health center in Panama. DAO deficiency was confirmed by blood testing of radioimmunoassay (RIA). Sociodemographic, anthropometric, biochemical, dietary, clinical, and lifestyle data were collected.

RESULTS: Of the patients, 85.3% were women and 54.3% were between 19 and 65 years old. DAO activity was intermediate in 70.7% and low in 29.3%. Obesity was observed in 39.7% and dyslipidemia in 31%. The most frequently reported symptoms were chronic fatigue (54.3%), intestinal cramps (52.6%), abdominal bloating (46.6%), and constipation (41.3%). Up to 43 types of food allergies were identified, with milk and casein being the most frequently reported.

CONCLUSION: The findings show that most patients with DAO deficiency were women with metabolic comorbidities, multiple food allergies, and diverse symptoms, highlighting the need to strengthen clinical nutritional care and further research on this condition in Panama.

KEY WORDS: *histamine, diamine oxidase, hypersensitivity, irritable bowel syndrome, diet.*

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de diamino oxidasa (DAO) es la disminución de la actividad normal de esta enzima encargada de la degradación de la histamina, una amina biógena ingerida a través de alimentos [1]. La patología asociada a este desequilibrio del metabolismo de la histamina se conoce como intolerancia a la histamina, la cual puede originarse por alteraciones en distintas vías metabólicas de su catabolismo [2]. De acuerdo con una revisión reciente, la principal causa del funcionamiento defectuoso de la enzima DAO es de origen genético [3].

El gen AOC1, el encargado de codificar la enzima DAO, se localiza en el cromosoma 7 (7q34-q36) del genoma humano y presenta al menos 85 variantes de polimorfismos de un solo nucleótido [4]. Siete de estas variantes producen cambios en la secuencia de aminoácidos de la enzima, y tres en particular (rs1015611, rs1049742 y rs1049793) han sido asociadas a una reducción significativa de la actividad de la enzima DAO, afectando la capacidad metabólica de la histamina [4]. Estas variantes se presentan con una frecuencia del 10 al 13% en la población general, siendo más comunes en mujeres de mediana edad, y podrían explicar la naturaleza hereditaria de ciertos trastornos crónicos relacionados con la intolerancia a la histamina [4]. A pesar de su importancia clínica, pocos trabajos en Panamá han evaluado esta condición, sus signos, síntomas y sus factores de riesgo.

El déficit de DAO puede también ser adquirido por uso de fármacos inhibidores de la enzima DAO o liberadores de histamina endógena, la ingesta de alcohol, gastroenteritis aguda y enfermedades inflamatorias intestinales [5]. Revisiones recientes señalan que la degeneración de la mucosa del epitelio intestinal, estrechamente relacionada con factores genéticos, constituye una de las principales causas de la deficiencia de DAO; asimismo, el uso de ciertos fármacos, como analgésicos, antidepresivos y antihipertensivos, puede contribuir a reducir su actividad enzimática y agravar la intolerancia a la histamina [6,7]. Entonces, ya sea congénito o adquirido, se ha propuesto a la deficiencia de DAO como responsable de un cuadro conocido como histaminosis alimentaria o intolerancia a la histamina, en el que se demuestra la misma sintomatología de cualquier alergia de forma aguda [5].

El diagnóstico de baja actividad de DAO se establece cuando los valores séricos son inferiores a 80 unidades degradadoras de histamina/mL (HDU/mL), determinado mediante la técnica ELISA empleando un kit comercial de diagnóstico de intolerancia a la histamina (D-HIT) (Sciotec, Austria) [8] o mediante el método de radio inmuno ensayo (RIA) [9].

La migraña es el síntoma más prevalente asociado a la deficiencia de DAO [10,11]. No obstante, también se han descrito diversos síntomas gastrointestinales, especialmente aquellos vinculados al síndrome del intestino irritable [12,13]. Entre estos, se incluyen el estreñimiento, la diarrea, la sensación de saciedad precoz, la flatulencia y la distensión abdominal, siendo estos los más frecuentemente reportados en la literatura [12,13]. La liberación de histamina por los mastocitos, basófilos u otras células inmunológicas es la principal responsable de los síntomas gastrointestinales [14,15].

Así pues, la enfermedad inflamatoria intestinal está estrechamente relacionada con la deficiencia de DAO [16]. No obstante, esta conexión suele pasarse por alto en la práctica clínica, al igual que el potencial terapéutico de una dieta baja en histamina como estrategia complementaria para su manejo. Los

síntomas asociados al déficit de DAO incluyen dolores musculares y fatiga crónica, con frecuencia diagnosticados como fibromialgia y caracterizados fundamentalmente por fatiga extrema y dolor persistente [17,18]. La fibromialgia tiene una prevalencia en 2% de las personas en el mundo [19], de estas, el 78% tiene deficiencia de DAO [4].

La ausencia de datos epidemiológicos y sus características sobre la baja actividad DAO puede considerarse como una importante barrera para este diagnóstico. En Panamá, se maneja poca información sobre la baja actividad de la enzima DAO, lo que dificulta que las personas con esta condición tengan un tratamiento adecuado. Esta investigación tiene como objetivo general describir la caracterización nutricional de pacientes con baja actividad de la enzima DAO en Panamá. Los resultados son útiles para contribuir a que se considere la baja actividad de la enzima DAO como un diagnóstico a tomar en cuenta por los profesionales de la salud, brindando un tratamiento médico y nutricional adecuado, que mejore la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se realizó un estudio de diseño no experimental, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se analizaron datos relacionados a la deficiencia de DAO de pacientes atendidos en consulta de atención nutricional, durante los años 2018 y 2019, en la policlínica Don Alejandro de la Guardia Hijo de la Caja de Seguro Social (CSS) en Panamá. La revisión de expediente y la realización del estudio se realizó de mayo a diciembre de 2020 por la Escuela de Nutrición y Dietética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá, en colaboración con la CSS.

Población

La población estuvo constituida por pacientes nuevos de ambos sexos atendidos entre enero de 2018 y febrero de 2020, que contaban con exámenes de laboratorio en sangre que reflejaran niveles de actividad menor e intermedia de la DAO entre 40 a 80 HDU/mL. Se revisaron 760 historias clínicas de pacientes nuevos, de los cuales 116 historias correspondieron a pacientes con diagnóstico positivo, comprobado por la prueba de sangre de la actividad de la enzima DAO medida en HDU/mL [11], al déficit de DAO. Para estimar el tamaño de muestra necesario en una prueba de proporción, se emplearon los siguientes parámetros; un nivel de significancia del 95% (Z = 1.96), un poder estadístico del 80% (Z = 0.84), una proporción de referencia del 20% [20] y una proporción esperada del 35%. El cálculo determinó que se requerirían al menos 63 sujetos, por lo que la muestra de 116 sujetos fue válida para la realización del estudio. Se excluyeron del estudio aquellos expedientes de pacientes que reportaran estar embarazadas o en periodo de lactancia.

Procedimiento

La búsqueda de los expedientes se realizó por medio del número de identidad personal de los pacientes atendidos en la consulta de nutrición, que presentaron una baja actividad de la enzima DAO. Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los pacientes, incluyendo tanto las pruebas realizadas dentro de la policlínica como aquellas efectuadas en laboratorios privados externos, en los casos en que no fue posible llevarlas a cabo en la instalación de salud. Se elaboró una base de datos a partir de la información recabada en las historias clínicas, la que incluyó datos generales, diagnósticos médicos, síntomas auto reportados (fatiga crónica, calambres, insomnio, estreñimiento, reacciones pseudoalérgicas entre otras),

medicamentos, datos bioquímicos, datos antropométricos, ingesta dietética y estilos de vida. Toda esta información es solicitada de manera rutinaria en la consulta externa de nutrición por medio de una entrevista al paciente.

Con relación a las pruebas bioquímicas, se emplearon los siguientes valores de referencia para la velocidad de eritrosedimentación (<20 mm/h en adultos; <10 mm/h en niños) [21]; niveles de vitamina D (≥30 ng/mL en todas las edades) [22]; IgE total (<100 IU/mL en adultos; <15–200 IU/mL en niños, según edad) [23,24]; vitamina B12 (entre 200–900 pg/mL) [25]; hemoglobina glicosilada (<5.7%) y glicemias en ayunas (70–99 mg/dL en ayuno) [26]. Así como también, para colesterol total <200 mg/dL, LDL <130 mg/dL, HDL >40 mg/dL en hombres o >50 mg/dL en mujeres, y triglicéridos <150 mg/dL, según los criterios del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol - Panel de Tratamiento Adulto III (NCEP-ATP III) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) [27].

A cada expediente clínico electrónico se le asignó un código para garantizar el anonimato del participante. Entre las variables colectadas están el sexo, el peso, la talla, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, los niveles de actividad de la DAO, reporte de alergias alimentarias, el diagnóstico médico y los síntomas reportados (gastrointestinales, cardiovasculares, del sistema nervioso central, respiratorios o de la piel). Además, se registraron los medicamentos reportados que inhiben la DAO o que liberan histamina endógena, tales como antiinflamatorios, antidepresivos, antihipertensivos y anestésicos [6].

Evaluación Nutricional

Los datos antropométricos registrados en el expediente de los pacientes fueron el peso, la estatura y la circunferencia de cintura tomados por la nutricionista de la Policlínica Don Alejandro De La Guardia hijo estandarizada en las técnicas antropométricas a aplicar. Las mediciones de peso, estatura y cintura fueron tomadas sobre la ropa de los pacientes, retirando zapatos, correas, ganchos de cabello u otros objetos que alteren las mediciones. La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica a la altura del ombligo sobre la ropa de los pacientes. Los equipos utilizados para las mediciones antropométricas fueron una balanza digital SECA 876 (SECA, modelo 876, Hamburgo, Alemania); tallímetro portátil SECA 250 (SECA, modelo 250, Hamburgo, Alemania); una cinta métrica metálica flexible, pero inextensible de 2 metros de largo en centímetros y milímetros marca Lufkin (Modelo W606PD, México). Con los datos antropométricos se estimó el índice de masa corporal (IMC) para el sexo y la edad en el caso de niños y adultos. Se clasificó el estado nutricional según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la siguiente manera: bajo peso (<18.5 kg/m2), normal (18.5 a 24.9 kg/m2), sobrepeso (25 a 29.9 kg/m2) y obesidad (> 29.9 kg/m2). En adultos mayores de 65 años, la clasificación del estado nutricional por IMC se realizó considerando delgadez (IMC < 23 kg/m2), normal (IMC > 23 a < 28 kg/m2), sobrepeso (IMC = 28 a < 32,0 kg/m2) y obesidad (IMC ≥ 32 kg/m2). Para los menores de 19 años se estimó el puntaje z del índice de masa corporal (IMC) para el sexo y la edad del paciente empleando el programa AnthroPlus de OMS, el sobrepeso en preescolares se clasificó como zIMCe > 2 desviaciones estándar (DE); en escolares y adolescentes, cuando el z IMCe fue > 2 DE.

Actividad de la enzima DAO

Para verificar la actividad de la enzima DAO se utilizó una prueba en sangre cuyos valores se clasifican en reducida actividad DAO cuando están en menos de 40 HDU/mL, intermedia actividad DAO cuando están de 40 a 80 HDU/mL y normal actividad DAO cuando los valores son superiores a 80 HDU/mL. El resultado

es reportado en unidades HDU/mL que son unidades degradantes de histamina (1 HDU/mL degrada 1 pmol/mL de histamina). El método utilizado en la policlínica para la medición de la actividad de la enzima Diaminoxidasa es RIA (radio inmuno ensayo) [11] y para la obtención de los datos de alergia se usó la metodología de la prueba de alergias IgE Inmunocap. Cuando se confirma el diagnóstico de DAO, el médico refiere al paciente a la consulta de nutrición y se anotan los datos de laboratorios en la historia clínica.

Consideraciones éticas

Se garantizó la confidencialidad de los datos y el anonimato de la información recogida en los expedientes clínicos electrónicos. Las investigadoras se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos cumpliendo con los principios éticos, normativas y legislaciones vigentes, de estudios con seres humanos, según la ley 84 del 14 de mayo de 2019 y la Declaración de Helsinki. El protocolo de esta investigación fue revisado críticamente, corregido y aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación de la Caja de Seguro Social del 20 de enero de 2021 con referencia DENADOI-SIBI-011-2021.

Análisis de datos

Para analizar los datos de este trabajo investigativo se utilizó el paquete estadístico Stata 16.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA). La significancia se estableció en un valor p menor al 0.05 asociado a las pruebas estadísticas aplicadas. Las variables sociodemográficas se presentan como medidas de tendencia central, promedios y desviación estándar cuando fueron cuantitativas o como frecuencia, porcentaje e intervalo de confianza al 95% (IC95%) cuando fueron categóricas. Para comparar los datos se empleó la prueba t de Student o análisis de varianza paras las variables cuantitativas y la prueba de Chi2 para las variables categóricas.

RESULTADOS

Se revisaron en total 116 expedientes de pacientes, 85.3% femeninas; 54.3% con edad entre 19 y 65 años; 35.3% con >65 años; y 10.3% con edad <19 años. No se observó diferencia entre la distribución de pacientes según el grupo de edad y los niveles de DAO. El 70.7% (IC95%: 61.5% a 78.8%) mostró una actividad intermedia de la actividad de la enzima DAO (40 a 79.9 HDU/mL) y el 29.3% (IC95%: 21.2% a 38.5%) mostró bajo nivel de actividad de la enzima DAO (<40 HDU/mL). No se encontró diferencia significativa respecto al sexo y los niveles de la enzima DAO (p=0.1258) (Ver Tabla 1).

La fatiga crónica era el síntoma más reportado por los pacientes con esta condición, con el 54.3% (IC95%: 44.8% a 63.6%). Los calambres con espasmos musculares con el 31.0% (IC95%: 22.8% a 40.3%); el insomnio con el 17.2% (IC95%: 10.9% a 25.4%); el estreñimiento con el 41.3% (IC95%: 32.3% a 50.9%); y la migraña con el 14.7% (IC95%: 8.8% a 22.4%). Solo se observó diferencia significativa en el reporte de síntoma por anafilaxia según nivel de actividad de DAO; en bajo nivel, el 73.5% (IC95%: 55.6% a 87.1%) lo reportó y en actividad intermedia, fue reportada por el 25.6% (IC95%: 16.6% a 36.4%) (Chi2; p=0.0001). (Ver tabla 1).

Las comorbilidades más frecuentes fueron las dislipidemias con 31.0%, la hipertensión con 25.9%, la obesidad con 19.0%, la diabetes mellitus tipo 2 con 15.5% y la enfermedad intestinal con 13.8%. No se observan diferencias significativas según el nivel de actividad de DAO y los diagnósticos de referencia. Entre los fármacos más usados, que presenta efecto inhibidor de la enzima DAO, se encuentra el grupo de los analgésicos: ácido acetilsalicílico con 11.2%, siendo en pacientes con actividad intermedia de 12.2% y bajo nivel de 8.8%, sin diferencia significativa (Chi2; p=0.600). Con relación al sueño, entre los que

tienen baja actividad DAO, el 44.1% reportó dormir entre 7 a 10 horas y el 48.8% entre los de actividad intermedia; el 27.6% de los pacientes duermen menos de 6 horas al día. (ver tabla 1).

Tabla 1
Características de los pacientes del estudio DAO

Variable	Categoría	Total	DAO* < 40 †HDU/mL	DAO* de 40 a 79.9 †HDU/mL	p
	Total	116 (100%)	34 (29.3%)	82 (70.7%)	
Sexo	Femenino	99 (85.3%)	28 (82.4%)	72 (88%)	0.1258
	Masculino	17 (14.7%)	6 (17.6%)	10 (12.2%)	
Edad	<19 años	12 (10.3%)	3 (8.8%)	9 (11.0%)	0.7233
	19 a 64.9 años	63 (54.3%)	19 (55.9%)	44 (53.7%)	0.8286
	>65 años	41 (35.3 %)	12 (35.3%)	29 (35.4%)	0.9918
Síntomas	Fatiga crónica	63 (54.3%)	17 (50.0%)	46 (56.1%)	0.5483
	Cólicos intestinales	61 (52.6%)	20 (58.8%)	41 (50.0%)	0.3876
	Meteorismo	54 (46.6%)	17 (50.0%)	37 (45.1%)	0.6301
	Estreñimiento	48 (41.3%)	15 (44.1%)	33 (40.2%)	0.3319
	reacciones pseudoalérgicas	46 (39.7%)	25 (73.5%)	21 (25.6%)	**0.0001**
	Calambres/dolores musculares	36 (31.0%)	11 (32.4%)	25 (30.5%)	0.8405
	Insomnio	20 (17.2%)	6 (17.6%)	14 (17.1%)	0.9483
	Diarrea	19 (16.4%)	7 (20.6%)	12 (14.6%)	0.4265
	Somnolencia diurna	18 (15.5%)	2 (5.9%)	16 (19.5%)	**0.0655**
	Náuseas y vómitos	18 (15.5%)	8 (23.5%)	10 (12.2%)	0.1260
	Migraña	17 (14.7%)	6 (17.6%)	11 (13.4%)	0.5602
Diagnóstico médico de referencia	Dislipidemia	36 (31.0%)	10 (29.4%)	26 (31.7%)	0.8074
	Hipertensión arterial	30 (25.9%)	11 (32.4%)	19 (23.2%)	0.3032
	Obesidad	22 (19.0%)	7 (20.6%)	15 (18.3%)	0.7737
	Diabetes mellitus 2	18 (15.5%)	6 (17.6%)	12 (14.6%)	0.6843
	Reflujo gastroesofágico	12 (10.3%)	4 (11.8%)	8 (10.0%)	0.7737
	Enfermedades intestinales‡	16 (13.8%)	3 (8.8%)	13 (15.9%)	0.3132
Medicamentos	No consume medicamentos	94 (81.0%)	28 (82.4%)	66 (80.5%)	0.8121
	Ácido acetil salicílico	13 (11.2%)	3 (8.8%)	10 (12.2%)	0.5972
	Verapamilo	9 (7.8%)	3 (8.8%)	6 (7.3%)	0.7832
Horas de sueño	≤6 horas	32 (27.6%)	10 (29.4%)	22 (26.8%)	0.7754
	7 a 10 horas	55(47.4%)	15(44.1%)	40 (48.8%)	0.6445
	>10 horas	8 (6.9%)	1 (2.9)	7 (8.5%)	0.2774
	Sin dato	21 (18.1%)	8 (23.5%)	13 (15.9%)	0.3335

Fuente: *creada por autores a partir de la base de datos del estudio. Datos presentados como frecuencia y porcentaje (%). Valor p corresponde a la prueba Chi2.*

** DAO = Diamino oxidasa*

† HDU = Unidades degradadoras de histamina

‡ Las enfermedades intestinales incluyeron: el síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y otras condiciones gastrointestinales.

La media y desviación estándar de IMC fue 28.0 ±9.3 kg/m2; en pacientes con bajo nivel de DAO fue de 27.6 ±9.2 kg/m2 y en pacientes con actividad intermedia DAO fue de 33.3 ±11.6 kg/m2; Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el IMC entre pacientes con bajo nivel de DAO y aquellos con actividad intermedia (t de Student no pareado; p=0.0121). La media y desviación estándar para el perímetro de cintura fue de 90.76 ±20.0 cm, sin diferencia significativa entre niveles de DAO (t de Student no pareado; p=0.0927). En cuanto al estado nutricional, el 23.8% (IC95%: 15.9% a 32.0%) se clasificó con peso normal; el 25.9% (IC95%: 18.2% a 34.8%) con sobrepeso y el 39.7% (IC95%: 30.7% a 49.2%) con obesidad. No se observó diferencia significativa según el estado nutricional y la categoría de la DAO (ver tabla 2)

Tabla 2.
Datos antropométricos según niveles de actividad DAO.

Variable	TOTAL n=116	<40 †HDU/mL n=34	40 a 79.9 †HDU/mL n=82	p
Peso kg	70.6 ± 26.2	69.8 ± 28.7	86.5 ± 33.7	0.0127
Talla m	1.57 ± 0.01	1.57 ± 0.08	1.6 ± 0.03	0.0039
IMC kg/m²	28.0 ± 9.3	27.6 ± 9.2	33.3 ± 11.6	**0.0121**
Perímetro de cintura cm	90.76 ± 20.0	91.4 ± 29.7	100 ± 22.6	0.0927
Bajo peso	13 (11.2%)	2 (5.8%)	11 (13.4%)	0.2369
Normal	27 (23.8%)	9 (26.5%)	18 (22.0%)	0.6019
Sobrepeso	30 (25.9%)	13 (38.2%)	17 (20.7%)	0.0500
Obesidad	46 (39.7%)	12 (35.3%)	34 (41.5%)	0.5344

Fuente: *creada por autores a partir de la base de datos del estudio.*

Datos presentados como promedio y desviación estándar. Valor p corresponde a la prueba t de Student independiente o a la prueba de Chi2.

† HDU = Unidades degradadoras de histamina.

Con relación a las alergias reportadas por los pacientes, se presentaron hasta 43 tipos de alergias a variados alimentos, donde la más predominante fue la leche y la caseína ambas con 35.3%; seguido de avena y yema de huevo con 19.8%; el centeno con 18.1%, el maní con 17.2% y los colorantes artificiales con 14.7%. No se observó diferencia significativa por nivel de DAO bajo o intermedio (ver tabla 3).

Además, el 61% de los pacientes presentaron valores elevados en la velocidad de eritrosedimentación; el 50% mostró niveles bajo de vitamina D; el 48% presentó IgE total alta (>100 IU/mL); el 45% y 33% de los pacientes tenían LDL altos (>130 mg/dL) y triglicéridos altos (>150 mg/dL); el 31% mostró niveles de vitamina B12 bajos (<200 pg/mL); el 26% presentó hemoglobina glicosilada altas (>5.7%) y el 21% mostró glicemias en ayunas altas (>100mg/dL).

Tabla 3.
Alimentos reportados asociados a alergia y alergias alimentarias según nivel de DAO.

Alergía alimentaria	Total	DAO < 40	Alergía alimentaria	Total
Leche	41 (35.3%)	11 (32.4%)	29 (35.4%)	0.7571
Caseína	41 (35.3%)	11 (32.4%)	29 (35.4%)	0.7571
Avena	23 (19.8%)	6 (17.6%)	17 (20.7%)	0.7029
Yema de huevo	23 (19.8%)	9 (26.5%)	14 (17.1%)	0.2480
Centeno	21 (18.1%)	4 (11.8%)	17 (20.7%)	0.2570
Maní	20 (17.2%)	5 (14.7%)	15 (18.3%)	0.6404
Colorantes artificiales	17 (14.7%)	2 (5.9%)	15 (18.3%)	0.0857

Fuente: *creada por autores a partir de la base de datos del estudio. Datos presentados como frecuencia y porcentaje (%). El valor p corresponde a la prueba de Chi2.*

DISCUSIÓN

Destaca entre los resultados del estudio que la mayoría de los pacientes con déficit de la enzima DAO pertenece al sexo femenino. Posiblemente, las mujeres muestran mayor interés en la atención de su salud, acuden más frecuentemente a la atención médica y tienen posibilidad de ser referidas a la atención nutricional, sumado a los cambios hormonales provocados por el ciclo menstrual, que influyen en la actividad DAO [28]. Similar a estos hallazgos se encuentra un estudio publicado en Austria, en donde también se reportó que los pacientes con intolerancia a la histamina eran predominantemente del sexo femenino, con una razón de hombre a mujeres de 30:103[29].

Otro hallazgo relevante fue la alta prevalencia de obesidad en los pacientes evaluados. La obesidad representa un problema de salud pública de alta prevalencia en Panamá; los resultados de este trabajo también son consistentes con lo reportado por la encuesta de salud de Panamá, la ENSPA 2019, en donde se reportó 71.7% de exceso de peso y 35.5% de obesidad en adultos [30]. La obesidad se asocia con un estado proinflamatorio crónico de bajo grado, y en este contexto, la histamina participa activamente como mediadora de la respuesta inflamatoria, lo que podría contribuir tanto al desarrollo como a la perpetuación de los síntomas relacionados con la deficiencia de DAO [31]. Será importante pues continuar estudiando la relación entre la malnutrición por exceso, los hábitos alimentarios y la deficiencia en la actividad de la enzima DAO.

La alergia fue el síntoma más prevalente. El déficit de DAO está asociado a alergias a distintos alimentos, con variados niveles de histamina [32,33]. Entre los síntomas gastrointestinales, la presencia de cólico intestinal fue el más prevalente. Según un estudio en España con pacientes pediátricos con intolerancia a la histamina, el síntoma digestivo más común era la diarrea [34]. Pese a ello, entre los pacientes menores de 19 años evaluados en este estudio, ninguno presentó diarrea entre los síntomas. La evidencia muestra que la migraña es uno de los síntomas más comunes en la deficiencia de DAO, lo cual no se reportó con tanta frecuencia en este grupo de pacientes [35-37]. Con respecto a otros síntomas del sistema nervioso, la fatiga crónica fue el segundo síntoma más reportado. Entre los síntomas dermatológicos hubo pocos casos, aunque el más reportado fue la urticaria, una de las afecciones dérmicas más comunes entre los pacientes con deficiencia de DAO [38]. Ambos grupos de pacientes, tanto de actividad intermedia como los de actividad baja de la enzima DAO, refieren en su mayoría más de cinco síntomas. Es importante continuar estudiando el comportamiento de la sintomatología en esta condición, puesto que resulta ser variada y confusa, pudiendo llevar a un tratamiento nutricional tardío.

Existe evidencia de que varios fármacos están involucrados en la reducción o debilitamiento de la enzima DAO, ya que contienen sustancias que bloquean o inhiben el metabolismo de la histamina, incluida la funcionalidad de la enzima DAO, o simplemente aumentan la liberación endógena de histamina [6,34]. El ácido acetilsalicílico, un inhibidor de la enzima DAO y un liberador de histamina, fue el medicamento más utilizado entre los pacientes. Este medicamento es de uso frecuente en atención primaria para con indicaciones variadas entre prevención primaria y secundaria, y al ser de venta libre en comercios, los pacientes la adquieren fácilmente. Lo anterior, sumado a la campaña de las casas farmacéuticas en medios de comunicación, promueve la automedicación.

En esta investigación, los pacientes presentaron múltiples tipos de alergias a diversos alimentos. Las

alergias reportadas se pudieran relacionar a diferencias en patrones bacterianos intestinales en pacientes de DAO [39]. Además, la gran variedad de alimentos que pueden desencadenar síntomas en estos pacientes dificulta la identificación precisa de los alimentos responsables, lo que complica tanto el diagnóstico como la planificación dietética personalizada. Se recomienda continuar estudiando los problemas gastrointestinales en pacientes de DAO.

Entre las comorbilidades observadas, destaca el síndrome del intestino irritable, dada su posible interacción bidireccional con la deficiencia de DAO, ya sea como factor desencadenante o consecuencia de esta condición. Además, se ha reportado que la deficiencia de DAO podría ser más frecuente en personas con enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, las cuales afectan directamente la mucosa intestinal y podrían comprometer la producción y actividad de esta enzima [40]. Esta relación sugiere la necesidad de estudios dirigidos específicamente a poblaciones con EII, ya que en el presente estudio el número de pacientes con estas patologías fue limitado, lo cual representa una limitante y restricción importante para explorar esta asociación con mayor profundidad.

En los exámenes bioquímicos se observaron valores lipídicos alterados, a pesar de que solo un tercio de los pacientes presentaba como diagnóstico médico de referencia condiciones relacionadas con dislipidemia. Por otro lado, casi la mitad de los pacientes presentaron niveles altos de inmunoglobulina E (IgE), lo cual se asocia comúnmente con la presencia de síntomas atópicos [23,24].

Estos hallazgos deben ser analizados a la luz de las limitaciones del presente trabajo. Primero, la baja representatividad de la muestra, ya que solo se tuvo acceso a las historias clínicas de un único centro de atención primaria. En segundo lugar, si bien se analizaron 116 expedientes, la muestra presenta un sesgo de selección, ya que solo incluye a pacientes referidos a la consulta de nutrición a discreción del médico tratante, lo cual limita su representatividad respecto al universo de personas con deficiencia de DAO. Además, la baja proporción de casos en algunas categorías, derivada del reducido tamaño muestral, restringió la posibilidad de realizar análisis multivariado mediante regresión logística para reportar razón de momios u OR e IC95%. Por lo que será recomendable continuar investigando sobre el bajo nivel de actividad enzimática de DAO y su asociación con factores de riesgos alimentarios y nutricionales.

Pese a estas limitaciones, el presente trabajo también tiene presenta fortalezas. Entre ellas destacan que es el primer trabajo a nuestro conocimiento sobre DAO en la República de Panamá. Además, la compilación de historias clínicas detalladas en la atención nutricional permitió una fácil recolección de datos comparables entre los pacientes. Otra fortaleza del estudio es la inclusión de una muestra heterogénea en cuanto a grupos etarios (niños, adolescentes y adultos mayores) lo que permite una visión más amplia y representativa de la deficiencia de DAO en distintas etapas de la vida. Finalmente, este estudio representa una contribución importante al campo de la nutrición clínica, ya que el abordaje de pacientes con deficiencia de DAO podría servir como modelo para ampliar este tipo de atención a nivel nacional.

En conclusión, la caracterización clínica y nutricional de pacientes con baja actividad de DAO en este estudio evidencia la complejidad de esta condición y su relación con múltiples condiciones. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incluir la

evaluación de la actividad DAO en el abordaje clínico integral, especialmente en pacientes con sintomatología multisistémica de causa no evidente. Asimismo, se destaca la importancia de fortalecer la formación del personal de salud sobre esta deficiencia, así como de impulsar investigaciones locales que profundicen en sus causas, manifestaciones y estrategias terapéuticas, con enfoque preventivo y personalizado.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Lic. Ilma Cruz jefa del departamento de nutrición de la policlínica Don Alejandro De La Guardia Hijo de Betania, a su director médico el Dr. Carlos Trejos, al subdirector médico el Dr. Saúl Berguido, a la licenciada Marina Rodríguez jefa a Nivel Nacional de Nutrición en la Caja de Seguro Social por apoyar en la realización de esta investigación.

Contribuciones

FF, AS e IR-C concibieron la idea de investigación; SV y AF realizaron la revisión de las historias clínicas supervisadas por AS. SV, AF y FF confeccionaron la base de datos y realizaron los análisis; IR-C apoyó en los análisis estadísticos. AS, SV y AF redactaron el borrador de manuscrito. AS e IR-C es la responsable final del trabajo. Todos los autores revisaron y aprobaron el contenido del artículo.

Financiamiento

El estudio fue financiado por sus autores. No se recibió aporte de la empresa privada o farmacéutica para la realización del estudio.

Declaración de conflictos de interés

Todos los autores declaran sin conflictos de interés.

Descargos

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de sus autores y no representa la posición ni opinión de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO).

Bibliografía

[1] Götz M, Wantke F, Focke M, Wolf-Abdolvahab S, Jarisch R. Histamine intolerance and diamine oxidase insufficiency. Allergologie. [Internet] 1996;19:394–8. Disponible en: https://www.dustri.com/article-response-page.html?artId=17287

[2] Peters LJ, Kovacic JP. Histamine: metabolism, physiology, and pathophysiology with applications in veterinary medicine. J Vet Emerg Crit Care. [Internet] 2009;19(4):311–28. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00434.x

[3] Kucher AN. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. Russ J Genet. [Internet] 2019;55(7):794–814. Disponible en: https://doi.org/10.1134/s102279541907010x

[4] International Society of DAO Deficiency. Origin of DAO deficiency: genetic factors [Internet]. 2018 [citado Ago 15 2022]. Disponible en: https://www.deficitdao.org/en/dao-deficiency/origin-of-dao-deficiency/genetic-factors/

[5] Schink M, Tietz E, Zopf Y. Histaminunverträglichkeit: Ursachen, Diagnostik und Behandlung. Allergologie. [Internet] 2018;41(7):314–20. Disponible en: https://doi.org/10.5414/alx02036

[6] Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine intolerance—the more we know the less we know: a review. Nutrients. [Internet] 2021;13(7):2228. Disponible en: https://doi.org/10.3390/nu13072228

[7] Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Low-histamine diets: is the exclusion of foods justified by their histamine content? Nutrients. [Internet] 2021;13(5):1724. Disponible en: https://doi.org/10.3390/nu13051395

[8] Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients

with migraine. J Physiol Biochem. [Internet] 2018;74(1):93–9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s13105-017-0571-3

[9] Boehm T, Karer M, Gludovacz E, Petroczi K, Reshc M, Schuetzenberger K, Klavins K, Borth N, Jilma B. Simple, sensitive and specific quantification of diamine oxidase activity in complex matrices using newly discovered fluorophores derived from natural substrates. Inflamm. Res. [Internet] 2020;69:937-950. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00011-020-01359-5

[10] Alstadhaug KB. Histamine in migraine and brain. Headache. [Internet] 2014;54 (2):246–59. Disponible en: https://doi.org/10.1111/head.12293

[11] Yuan H, Silberstein SD. Histamine and migraine. Headache. [Internet] 2018;58(1):184–93. Disponible en: https://doi.org/10.1111/head.13164

[12] Schnedl WJ, Meier-Allard N, Michaelis S, Lackner S, Enko D, Mangge H, Holasek SJ. Serum Diamine Oxidase Values, Indicating Histamine Intolerance, Influence Lactose Tolerance Breath Test Results. Nutrients. [Internet] 2022; 14(10);2026. Disponible en: https://doi.org/10.3390/nu14102026

[13] Smolinska S, Jutel M, Crameri R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. Allergy. [Internet] 2014;69:273–81. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.12330

[14] Borriello F, Iannone R, Marone G. Histamine release from mast cells and basophils. In: Hattori Y, Seifert R. (eds) Handbook of Experimental Pharmacology. [Internet] 2017. Vol 241, p. 121–139. Springer, Cham. Disponible en: https://doi.org/10.1007/164_2017_18

[15] Raithel M, Schneider HT, Hahn EG. Effect of substance P on histamine secretion from gut mucosa in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. [Internet] 1999;34(5):496–503. Disponible en: https://doi.org/10.1080/003655299750026236

[16] Maldonado-Contreras A. Food as treatment of inflammatory bowel diseases. Infect Immun. [Internet] 2022;90(5):e00038-22. Disponible en: https://doi.org/10.1128/iai.00583-21

[17] Totsch SK, Sorge RE. Immune system involvement in specific pain conditions. Mol Pain. [Internet] 2017;13:1744806917724559. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1744806917724559

[18] Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast cells, neuroinflammation and pain in fibromyalgia syndrome. Front Cell Neurosci. [Internet] 2019;13:353. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00353

[19] Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. [Internet] 1995;38(1):19–28. Disponible en: https://doi.org/10.1002/art.1780380104

[20] Schnedl WJ, Enko D. Histamine intolerance originates in the gut. Nutrients. [Internet] 2021;13(2):611-21. Disponible en: https://doi.org/10.3390/nu13041262

[21] Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry. Ann. Intern. Med. [Internet] 1977; 87(1), 142. Disponible en: https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-1-142_1

[22] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. [Internet] 2011; 96(7), 1911-1930. Disponible en: https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385

[23] Rose NR, Hamilton RG, Detrick B. Manual of Clinical Laboratory Immunology [Internet]. 2002 [Citado 2025 Jul 22]. Disponible en: https://catalog.nlm.nih.gov/permalink/01NLM_INST/1o1phhn/alma9911281323406676

[24] Grammer LC, Greenberger PA. Patterson's allergic diseases; 2018 [Internet] [citado 2025 Julio 22]. Disponible en: https://catalog.nlm.nih.gov/permalink/01NLM_INST/1o1phhn/alma9917264473406676

[25] O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. Nutrients. [Internet] 2010; 2(3), 299-316. Disponible en: https://doi.org/10.3390/nu2030299

[26] ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, et al. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. [Internet] 2024; 47(Supplement_1), S20-S42. Disponible en: https://doi.org/10.2337/dc24-s002

[27] National Cholesterol Education Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary [Internet]. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001 [citado 2025 Jul 22]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atp3xsum.pdf

[28] Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr [Internet]. 2007; 85(5), 1185–96. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185

[29] Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. Intest Res. [Internet] 2019;17(3):427–33. Disponible en: https://doi.org/10.5217/ir.2018.00152

[30] Instituto Conmemorativo Gorgas, Ministerio de Salud, Contraloría General de la República de Panamá. Encuesta Nacional de Salud de Panamá (ENSPA). Panamá; [Internet] 2019 [citado 2022 Ago 15]. Disponible en: https://www.gorgas.gob.pa/wp-content/uploads/external/SIGENSPA/Inicio.htm

[31] Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. Br J Pharmacol. [Internet] 2006;147(Suppl 1):S127–35. Disponible en: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706440

[32] De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New perspectives in food allergy. Int J Mol Sci. [Internet] 2020;21(4):1474. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms21041474

[33] Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. [Internet] 2007;85(5):1185–96. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185

[34] Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés-Ramis L, García-Teresa-García E. Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos en pacientes pediátricos. Rev Esp Enferm Dig. [Internet] 2013;105(4):201–7. Disponible en: https://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000400004

[35] Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: a randomized double-blind trial. Clin Nutr. [Internet] 2019;38(1):152–8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.013

[36] Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. J Physiol Biochem. [Internet] 2018;74(1):93–9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.013

[37] Aakre CA. Fibromyalgia screening in patients with unexplained chronic fatigue. Menopause. [Internet] 2021;28(1):93–5. Disponible en: https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001656

[38] Chiang HL, Chen CH, Koo M, Tsai TY, Wu CH. Predictors of response to oral medications and low-histamine diet in patients with chronic urticaria. J Immunol Res. [Internet] 2022;2022:5243825. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2022/5243825

[39] Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Pinzer TC, Wirtz S, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. J Physiol Pharmacol. [Internet] 2018;69(4):579–593. Disponible en: https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09

[40] Dvornikova KA, Platonova ON, Bystrova EY. Inflammatory bowel disease: crosstalk between histamine, immunity, and disease. Int J Mol Sci. [Internet] 2023;24(12):9937. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijms2412993

REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp.39-47
ISSN 2218-8266

Caso clínico

Infección pulmonar fúngica por aspergillus en trasplante de órgano sólido manejado con caspofungina.

Fungal pulmonary infection by aspergillus in solid organ transplantation managed with caspofungin

Medina Aguilar, Cristel. Hospital Vithas Valencia Consuelo, España. cristelmedina6@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-3070-2145
Rodríguez Osorio, Rafael. Neumoclinic, Panamá. rafamed20@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-2320958X
Carreño, Norberto. Hospital Santo Tomás, Panamá. norbertocarreño1966@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-0211-2538
Pecchio, Maydelin. Hospital Gustavo Nelson Collado R., Panamá. maydelin.pecchio@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-6322-5034

Recibido: 23/01/2022
Aceptado: 28/01/2022
DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8229

RESUMEN

Los receptores de trasplante de órgano sólido son sensibles a complicaciones originadas por el mismo procedimiento, cuidado crítico, efectos secundarios a los medicamentos utilizados y efecto inmunosupresor de los mismos. Este último, provoca susceptibilidad a enfermedades infecciosas oportunistas, como las micosis, que constituyen la principal causa de muerte en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, y conllevan gran reto diagnóstico en la actualidad. La aspergilosis es la infección invasiva causada por moho más frecuente en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. Nos enfocaremos en aspergilosis pulmonar invasiva en paciente receptor de trasplante hepático manejado con caspofungina; equinocandina recientemente aprobada para pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento usual, resaltando la importancia que merece la elección de un antifúngico de rescate acoplado al estado clínico del paciente para lograr resultados óptimos y disminuir la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: *aspergilosis pulmonar invasiva, antifúngicos, caspofungina.*

ABSTRACT

Solid organ transplant recipients are sensitive to complications originating from the procedure itself, critical care, side effects of the medications used, and their immunosuppressive effect. The latter causes susceptibility to opportunistic infectious diseases, such as mycoses, which are the main cause of death in solid organ transplant recipients; and carry a great diagnostic challenge today. Aspergillosis is the most frequent invasive mold infection in solid organ transplant recipients. We will focus on invasive pulmonary aspergillosis, in liver transplant recipients managed with Caspofungin, a recently approved echinocandin for patients who are intolerant or refractory to standard treatment, highlighting the importance of choosing a rescue antifungal combined with the patient's clinical status to achieve optimal results and reduce mortality.

KEY WORDS: *invasive pulmonary aspergillosis, antifungal agents, caspofungin.*

Los receptores de trasplante de órgano sólido requieren tratamiento inmunosupresor que reduce la incidencia de rechazo al órgano trasplantado pero aumenta la susceptibilidad ante enfermedades infecciosas; siendo esta la causa más frecuente de muerte en el primer año después del trasplante. Principalmente son de causa bacteriana, seguidas por hongos, virus y protozoos [1].

Uno de los hongos más comunes es el *Aspergillus spp.*, que produce afección pulmonar y sistémica, dependiendo del grado de inmunidad del huésped, siendo el 90% de los casos causada por *Aspergillus fumigatus* [2,3,4]. Las tasas de infecciones por *Aspergillus spp.* varían según el órgano, incluidos hígado (1 a 9,2%), corazón (1 a 14%), páncreas, riñón (0,7 a 4%) y pulmón (6%) donde frecuentemente se asocia con afección invasiva en pacientes trasplantados [1,4]. La mayoría de los casos invasivos son conocidos por diagnósticos realizados en autopsias [5].

Es un desafío sospechar esta infección, diagnosticarla y elegir el antifúngico más eficaz sin agravar patologías presentes, desmejorar el estado del órgano trasplantado e incluso de órganos sanos [6,7]. Para nuestro paciente, escogimos caspofungina como terapia de rescate y queremos compartir nuestros resultados con la sociedad científica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Enfermedad Actual:

Masculino de 58 años, consulta por presentar tos seca persistente de dos meses de evolución sin mejoría a pesar de manejo con antitusivos.

Historia Anterior:

Antecedentes personales patológicos: enfermedad cardíaca hipertensiva, diabetes mellitus y dislipidemia.

Hábitos personales: Niega.

Antecedentes personales no patológicos: personal de salud que suele visitar su finca los fines de semana.

Antecedentes heredo-familiares: Madre con neuropatía periférica.

Antecedentes quirúrgicos relacionados con la patología en estudio: trasplante hepático por Cirrosis Hepática hace 10 meses.

Medicamentos diarios: Amlodipina 5 mg, Carvedilol 6.25 mg, Fenofibrato 200 mg, Simvastatina 10 mg, Ácido Fólico 5 mg, Prednisona 5 mg, Tacrolimus 2 mg y Micofenolato 1 g.

Revisión por aparatos y sistemas:

Niega hemoptisis, dolor torácico y disnea. Refiere como único síntoma tos seca persistente.

Examen Físico:

Se encuentra en buen estado general y sin signos de dificultad respiratoria. Con murmullo vesicular normal sin ruidos agregados en ambos campos pulmonares.

Laboratorios: (ver tabla 1).

Tabla 1: Laboratorios

Hemoglobina	14.2 g/dl
Hematocrito	40.7%
Leucocitos	9.700/µl
Plaquetas	243 000/µl
Glucosa	102 mg/dl
Nitrógeno de urea	22 mg/dl
Creatinina	1.3 mg/dl
Ácido úrico	7.9 mg/dl
Sodio	141 mmol/l
Potasio	4.8 mmol/l
Calcio	9.6 mmol/l
Fósforo	4.9 mmol/l
Enzima alanina aminotransferasa	67 u/l
Enzima aspartato aminotransferasa	52 u/l
Lactato deshidrogenasa	730 u/l
Enzima gammaglutamiltranspeptiadasa	110 u/l
Niveles séricos de tacrolimus	7.1 ng/ml

Fuente: *Laboratorio – Hospital Cecilio A. Castillero.*

Interconsulta y estudios:

Se tomaron pruebas de imagen obteniéndose en radiografía de tórax posteroanterior lesión nodular en lóbulo superior de campo pulmonar derecho (Ver Figura1).

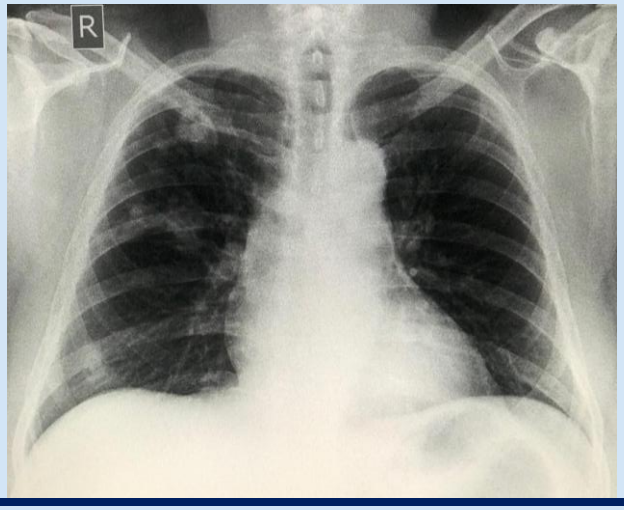


Figura 1. Radiografía PA de Tórax.

Lesión nodular en lóbulo superior derecho.

Fuente: *Servicio de radiología - Hospital Cecilio A. Castillero.*

En la tomografía de tórax se evidencian más o menos 15 lesiones nodulares cavitarias en el campo pulmonar derecho (Ver Figura 2).

Se consulta a servicio de Neumología, quien le realiza broncoscopía flexible con lavado bronquial, donde se descarta *Mycobacterium tuberculosis* por GeneXpert®; y biopsia transbronquial donde se observó metaplasia escamosa, sin evidencia de neoplasia.

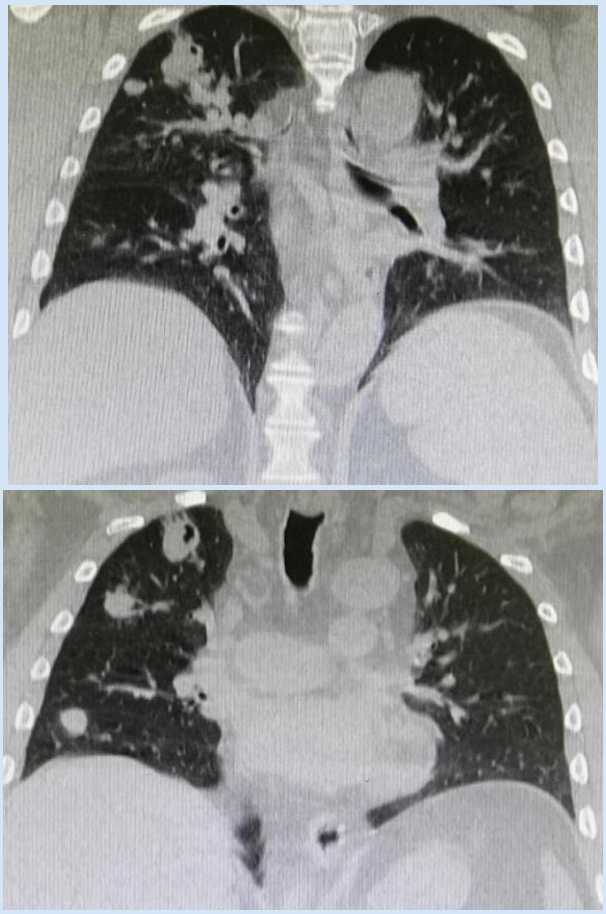


Figura 2. Corte coronal de tomografía de tórax.

Lesiones nodulares cavitarias en campo pulmonar derecho.

Fuente: *Servicio de radiología - Hospital Cecilio A. Castillero.*

Con el servicio de radiología intervencionista se realiza biopsia transtorácica de nódulo pulmonar hallado en radiografía simple (Figura 3), que evidencia marcada reacción inflamatoria granulomatosa, compuesta en su interior por células gigantes multinucleadas con hifas hialinas septadas estrechas con ramificación de ángulo agudo dicotómico característico de *Aspergillus spp.* Finalmente, se interconsulta a servicio de infectología para iniciar tratamiento.

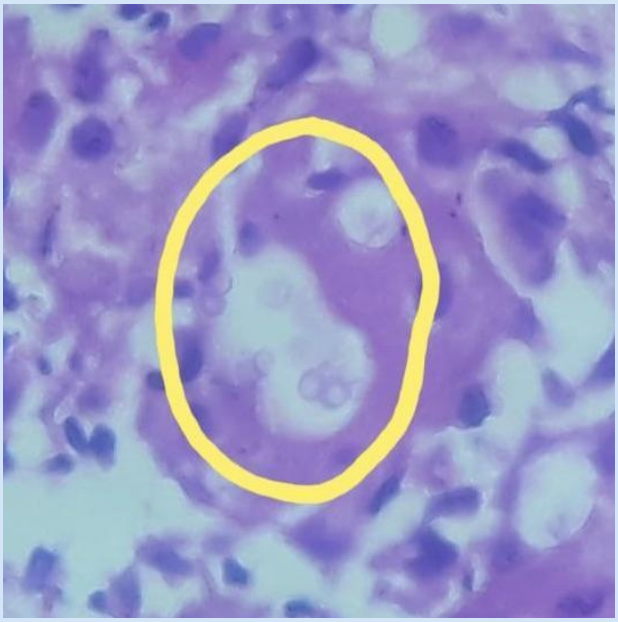


Figura 3. Histopatología de biopsia transbronquial.

Microscopía de luz. 200x. Tinción hematoxilina y eosina. Se observan hifas septadas estrechas con ramificación de ángulo agudo dicotómico característico de *Aspergillus*.

Fuente: *Servicio de Patología - laboratorio privado.*

Tratamiento:

Caspofungina como terapia de rescate por vía intravenosa 70 mg, primer día, y luego 50 mg cada día hasta completar 21 días.

Durante el tratamiento el paciente presentó evacuaciones diarreicas como único síntoma asociado al antifúngico, culminando luego de 21 días de tratamiento intravenoso con disminución en número y volumen de nódulos pulmonares en tomografía de tórax (Figura 4) sin complicaciones.

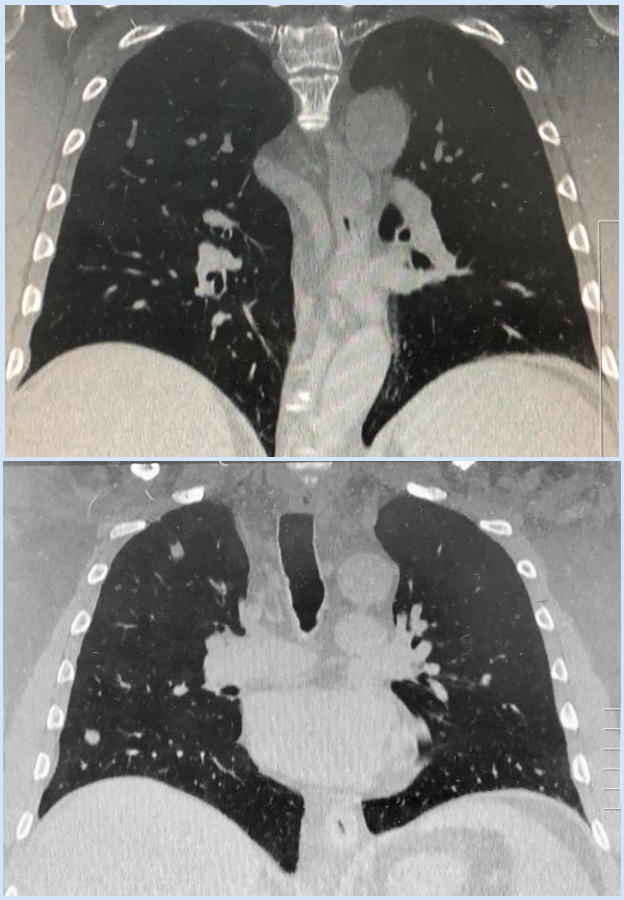


Figura 4. Corte coronal de tomografía de tórax posterior al tratamiento.

Disminución de lesiones nodulares cavitadas en campo pulmonar derecho luego de 21 días de terapia con Caspofungina.

Fuente: *Servicio de radiología - Hospital Cecilio A. Castillero.*

Diagnóstico Diferencial:

1. Tuberculosis Pulmonar: descartado con GeneXpert® negativo en lavado broncoalveolar.
2. Neoplasia Pulmonar: descartado con los resultados de la biopsia.
3. Candidiasis Pulmonar: es descartado ante el hallazgo histopatológico de hifas características de *Aspergillus Spp*.

DISCUSIÓN

La aspergilosis es producida por un hongo de la especie *Aspergillus spp*. adquirida mediante inhalación de esporas llamadas conidias que viven y se alimentan de materia orgánica en descomposición [2,4,6]. Estas esporas son eliminadas por depuración mucociliar, tos y estornudos. Hay conidios de pequeño tamaño que son inhalados hacia los alvéolos donde componentes de su pared celular, como el betaglucano, son reconocidos por los macrófagos alveolares; es esta la primera línea de defensa dentro de los alveolos que controla la proliferación microbiana por medio de fagocitosis y muerte de los patógenos fúngicos [8]. Simultáneamente, son identificados por péptidos antimicrobianos presentes en la mucosa respiratoria que inician una cascada de quimiocinas y citocinas que estimulan y reclutan células inflamatorias que forman parte de la inmunidad innata. Los neutrófilos reclutados liberan gránulos que sintetizan péptidos antimicrobianos y producen trampas extracelulares que atrapan conidias e hifas que escapan de los macrófagos, potenciando la muerte y control de la proliferación del patógeno; esta línea de defensa se ve afectada en pacientes neutropénicos, dando paso a la invasión del parénquima pulmonar [8].

Las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno procesan los antígenos patógenos y los presentan a los linfocitos T en los ganglios linfáticos, activando la respuesta inmune adaptativa. Se generan subtipos CD4+: Th1 cuya respuesta, con isoleucina 2, interferón alfa y gamma, mejora la actividad fagocítica; Th17, que incrementa la actividad antifúngica mediante la secreción de isoleucinas 6, 1, 23 y 17, y activa los macrófagos y neutrófilos. El Th2 potencia la inmunidad humoral e inhibe la respuesta Th1 y Th17, lo cual genera un ambiente antiinflamatorio que beneficia la invasión [8].

El Tacrolimus, puede suprimir la repuesta Th1 y Th17 al disminuir las frecuencias de interferón gamma e isoleucina 2 y 17 producidas por las células T CD4+ y CD8+; es decir, puede favorecer la invasión fúngica [8].

Durante la germinación del *Aspergillus spp.* sucede un cambio de perfil proinflamatorio a antiinflamatorio; esto puede ser provocado por falta de respuesta inmunitaria del huésped que en algunos casos se ha asociado a déficit de transductores de señales o por los mecanismos de evasión de defensas del huésped por el hongo. Un polisacárido expuesto en la pared celular del *Aspergillus spp*. llamado alfa 1,3 glucano, estimula Th17 y puede regular negativamente el interferón gamma; por lo que, la exposición predominante de este polisacárido puede reducir la actividad proinflamatoria. Por lo cual, la disfunción inmunológica innata y/o adaptativa está relacionada con el desarrollo de aspergilosis invasiva [8].

La aspergilosis, se clasifica en: Broncopulmonar alérgica (frecuente en pacientes asmáticos), pulmonar crónica (observada en pacientes inmunocompetentes con patología pulmonar subyacente) e invasiva (hallada en pacientes severamente inmunocomprometidos) [1,6,7,9,10].

En nuestro paciente, el uso crónico de corticoides e inmunosupresores pudo influir en la invasión pulmonar por *Aspergillus spp*. [5,6], diagnosticado 10 meses después de su trasplante.

El desarrollo de aspergilosis invasiva, previo al trasplante de hígado, se asocia a colonización fúngica previa, larga estancia en cuidados intensivos, enfermedad hepática terminal muy avanzada, insuficiencia renal, hemodiálisis y corticoterapia; durante el trasplante, se relaciona con procedimientos quirúrgicos mayores de 11 horas y transfusiones masivas; en el postoperatorio, tienen mayor riesgo aquellos que recibieron soporte en cuidados intensivos, retrasplante y reoperación. Además, el aumento de inmunosupresión ya sea por fármacos, enfermedad de base o rechazo del injerto crónico, eleva el riesgo de infección posterior al trasplante [8,11,12].

En presencia de múltiples factores de riesgo para aspergilosis invasiva en pacientes trasplantados de hígado, se debe considerar profilaxis [11,12]. El fluconazol como primera línea se asocia a toxicidad hepática, interacción con inmunosupresores y mayor riesgo de especies fúngicas resistentes; por lo que, se recomienda profilaxis dirigida con anidulafungina, micafungina o caspofungina, voriconazol o una formulación lipídica de anfotericina B en pacientes con trasplante de hígado. Se necesita más investigación para aclarar la duración óptima y el antifúngico de elección; sin embargo, algunos centros de trasplante administran profilaxis por 14 a 21 días [8,12,13].

Estudios sugieren que una vigilancia de biomarcadores, galactómano y proteína C reactiva para *Aspergillus spp*., con una evaluación clínica semanal puede ser implementada para decidir el requerimiento de terapia empírica debido al alto valor predictivo negativo de estos marcadores [13,7].

La aspergilosis invasora tiene una incidencia de 3.5 y se estiman 250, 000 casos anuales globalmente. Alrededor del 40 % de los casos son diagnosticados en la autopsia y, de ser diagnosticados tempranamente, la tasa de mortalidad es de 30 - 70% aproximadamente, dependiendo del órgano afectado, rapidez del diagnóstico, estado inmunitario y terapia utilizada. Se sospecha que la incidencia seguirá incrementando a la vez que aumenta la accesibilidad a trasplantes [2,5,7,14,15,16].

En los últimos registros sobre aspergilosis invasiva a nivel global, encabeza la lista Vietnam con una tasa

de 16 casos por cada 100, 000. En Latinoamérica en mayor y menor número, se encuentra México con una tasa de 4.0 casos y República Dominicana con una tasa de 0.8 casos por cada 100, 000 [16]; sin embargo, en Panamá los datos epidemiológicos sobre esta micosis son escasos, lo que resalta la importancia de fortalecer el sistema nacional de vigilancia, incluir esta enfermedad como diagnóstico diferencial en pacientes que cuenten con el perfil de sospecha, insistir en informes obligatorios sobre aspergilosis invasora y publicar casos que permitan orientar a nuestra sociedad científica panameña sobre esta micosis.

Los pulmones son afectados en el 80% de los casos. Su cuadro clínico más común es fiebre y tos seca hasta hemoptisis; sin embargo, la fiebre suele ausentarse en infecciones fúngicas y en aquellos que mantienen terapia crónica con esteroides [1,10,14,15,16]; concordando con el paciente presentado, cuyo único síntoma fue tos seca persistente de dos meses de evolución.

La aspergilosis invasiva puede ser posible, probable y probada. Es posible cuando los factores de riesgo del huésped y los signos clínicos son indicativos de una infección invasiva. La infección es probable, cuando hay factores de riesgo del huésped, signos clínicos y radiológicos, y evidencia micológica por medio de pruebas moleculares como el beta glucano. La aspergilosis invasiva probada presenta alta carga de hongos en el órgano afectado, por lo cual el diagnóstico se realiza mediante examen histopatológico o cultivo de hifas septadas de aspecto hialino características de *Aspergillus spp*. [2,6,7,9,10,14], y solo en caso de aislamientos con crecimiento atípico, preocupación por resistencia y en pacientes con riesgo de hemorragia o estado respiratorio débil, se emplean pruebas moleculares [6,17].

En relación con los diagnósticos diferenciales de este caso, se excluye la posibilidad de tuberculosis pulmonar mediante GeneXpert® negativo en lavado bronqueoalveolar, y la evidencia histopatológica confirma aspergilosis invasiva probada, descartando la sospecha de neoplasia y candidiasis pulmonar.

Esta micosis invasora se divide en dos estados clínicos: agudo en aquellos que tienen un mes de evolución y subagudo en aquellos con uno a tres meses de evolución, como es el caso de nuestro paciente [14].

Es confirmada la infección invasiva probada por *Aspergillus spp*, con evidencia histopatológica [6,15].

Al escoger el antifúngico a utilizar, es importante tomar en cuenta: evaluar la gravedad, características clínicas, presencia de lesión hepática y/o renal, interacciones medicamentosas sobretodo en presencia de patologías subyacentes, necesidad de vigilancia terapéutica por medio de niveles séricos y el costo de la terapia [9].

Actualmente el antifúngico de primera elección, de acuerdo con la literatura, es el voriconazol [6,14,17], pero por hepatotoxicidad y tendencia a elevar concentraciones séricas de los inhibidores de calcineurina [3,6,10,18], es descartada como opción para el paciente. Como segunda alternativa tenemos deoxicolato de anfotericina B y sus derivados lipídicos, quienes por su efecto nefrotóxico [6,14,18] no son utilizados ante la lesión renal aguda presentada por el paciente a su ingreso.

Debido a la ausencia de nefrotoxicidad, infrecuencia de hepatotoxicidad, escasa cantidad de efectos adversos e interacción con inmunosupresores, exceptuando la disminución de niveles séricos de tacrolimus [6,10,18]; se elige caspofungina como tratamiento de rescate con monitorización periódica de pruebas de función hepática y niveles séricos de tacrolimus.

La caspofungina, un antifúngico del grupo de las equinocandinas, ha sido recientemente aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos para tratar aspergilosis invasiva en pacientes que son refractarios o intolerantes a otras terapias [6,19].

La literatura describe que durante la terapia de mantenimiento con Tacrolimus, las concentraciones séricas normales se encuentran entre 5 y 15 ng/ml y, al interpretar los valores, deben relacionarse con el estado clínico del paciente [20]. Además, los niveles séricos de Tacrolimus suelen descender un 26 % por interacción con Caspofungina [19,20]; por ello, fue inesperada su elevación a 11.09 ng/ml asociada a temblor involuntario en las manos. Por lo tanto, se disminuyó la dosis de inmunosupresor llegando a reducir sus niveles séricos y detener el temblor.

Durante el tratamiento, el paciente presentó evacuaciones diarreicas como único síntoma, sin elevación de enzimas hepáticas ni complicaciones.

Posterior a 21 días de terapia, desaparecieron los signos clínicos y disminuyeron los signos radiológicos (ver figura 4); resultados óptimos esperados para suspender caspofungina y continuar tratamiento hacia posibles microfocos durante un mínimo de 6 meses que se suele continuar con itraconazol oral o voriconazole acompañado de la vigilancia de síntomas, imágenes radiológicas y concentraciones séricas tanto del antifúngico como de los inmunosupresores que lo requieran. En caso de resistencias, reacciones adversas e ineficiencia del tratamiento se prefiere posaconazole [7,2,6,14,18].

La recuperación puede dificultarse por la inmunoreconstitución, por esa razón puede prolongarse de meses hasta varios años dependiendo de la respuesta al tratamiento y del estado inmunitario del individuo [5,14,18].

Reportamos el primer caso en trasplantados de órgano sólido en Panamá manejado con Caspofungina, con el fin de hacer un llamado a la comunidad científica para añadir la aspergilosis pulmonar invasiva como posible complicación infecciosa en el diagnóstico diferencial ante afecciones pulmonares en pacientes con trasplante de órgano sólido de acuerdo con sus factores de riesgo individuales. Además, apoyar al personal médico con experiencia reportada sobre antifúngicos para esta micosis; resaltando la elección de caspofungina como terapia de rescate cuando el deoxicolato de anfotericina B y sus derivados lipídicos, y los azoles no son la mejor opción de acuerdo con el perfil clínico del paciente.

Ha aumentado la evidencia que apoya la eficacia de la caspofungina no solo como rescate, sino como terapia de primera línea en esta enfermedad [4,18]. En nuestro caso el paciente fue beneficiado de esta equinocandina gracias a su excelente perfil de seguridad, eficaz actividad antifúngica, pobres interacciones medicamentosas y efectos adversos [18,20]. Por lo tanto, queremos destacar la importancia de la elección de un antifúngico de rescate equivalente al estado clínico e inmunitario del paciente y, de esta manera, garantizar un proceso de recuperación más eficaz.

CONCLUSIÓN

Actualmente la aspergilosis invasora es subestimada como posible sospecha diagnóstica en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos debido a los insuficientes signos y síntomas característicos, y pruebas de imagen no contundentes; siendo un diagnóstico de difícil razonamiento que, por consiguiente, afecta la elección terapéutica oportuna y la disminución de decesos.

Para llegar al diagnóstico y lograr la recuperación exitosa del paciente, es importante la comunicación

y el trabajo en equipo dentro de nuestro centro sanitario; además, la notificación y publicación de estos casos para mantenernos alerta sobre esta infección como posible complicación en pacientes inmunodeprimidos.

Actualmente los tratamientos de preferencia son los azoles, el deoxicolato de anfotericina B y sus derivados lipídicos. Sin embargo las equinocandinas, principalmente caspofungina, está generando resultados de impacto en la terapia de elección para la Aspergilosis.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Fishman JA. Infection in organ transplantation. Am J Transplant [internet]. 2017 [citado 1 de mayo de 2023]; 17 (4): 856-879. Disponible en: https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)24928-4/fulltext

[2] Fosses Vuong M, Hollingshead CM, Waymack JR. Aspergilosis [libro en internet]. Florida: StatPearls Publishing; 2023 [acceso 8 de mayo 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482241/

[3] Silva J, Torre-Cisneros J, Aguado J. Aspergilosis invasora en el receptor de trasplante de órgano sólido. Rev Iberoam Micol [internet]. 2018 [citado 15 de enero 2022]; 35(4): 206-9. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-aspergilosis-invasora-el-receptor-trasplante-S113014061830055X

[4] Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant [internet]. 2019 [citado 17 de mayo 2023]. 33(9): e13544. Disponible en: https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/life-slides-and-videos/LIFE+guidelines/AST-IDCOP(IA)guidelines.pdf

[5] Denning DW. Aspergilosis. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al, editores. Harrison Principios de Medicina Interna-Volumen. I. 20a ed. México: McGraw-Hill Education; 2018 p.1532-37.

[6] Patterson T, Thompson III G, Denning D, Fishman J, Hadley S, Herbrecht R. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis. Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis [internet]. 2016 [citado 18 de noviembre de 2019]; 63(4): e1-60. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/ciw326

[7] Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of Aspergillosis. J Fungi. [internet]. 2018 [citado 1 mayo 2023]; 4(3):98. Disponible en: https://www.mdpi.com/2309-608X/4/3/98

[8] Melenotte C, Aimanianda V, Slavin M, Aguado JM, Armstrong-James D, Chen YC, et al. Aspergilosis invasiva en receptores de trasplante de hígado. Transpl Infect Dis [Internet]. 2023 [citado 11 de octubre 2024]; 25(3):e14049. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/tid.14049

[9] Russo A, Tiseo G, Falcone M, Menichetti F. Pulmonary aspergillosis: An evolving challenge for diagnosis and treatment. Infect Dis Ther [Internet]. 2020 [citado 22 de mayo 2023]; 9(3):511–24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40121-020-00315-4

[10] Aspergillosis. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021[citado 20 de abril de 2023]. Recuperado a partir de: https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/spanish/index.html

[11] Jiang J, Peng P, Wan Q. Predictores de infecciones fúngicas tras el trasplante de hígado y su influencia en los resultados. Clin Exp Med [Internet]. 2024 [citado 10 de octubre 2024]; 24(1):144. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s10238-024-01419-8.

[12] Phoompoung P, Herrera S, Pérez Cortés Villalobos A, Foroutan F, Orchanian-Cheff A, Husain S. Factores de riesgo de infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplante de hígado: Una revisión sistemática y un metanálisis. Am J Transplant [Internet]. 2022 [citado 10 de octubre 2024]; 22(4):1213–29. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16935

[13] Senoner T, Breitkopf R, Treml B, Rajsic S. Invasive Fungal Infections after Liver Transplantation. J Clin Med [internet]. 2023 [citado 28 de mayo]; 12(9):3238. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm12093238

[14] Rabagliati R. Aspergilosis. En: Benito AE, editor. Infecciones fúngicas sistémicas: Manual Práctico. 3a ed. Córdoba: Recfot; 2019. p. 21-34.

[15] Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. Rev Chilena Infectol [internet]. 2018 [citado 11 de mayo de 2023]. 35(5): 531-544. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500531#B81

[16] Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. J Fungi [internet]. 2017 [citado 21 de abril de 2023]; 3(4): 57. Disponible en: https://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/57

[17] Hage C, Carmona E, Epelbaum O, Evans S, Gabe L, Haydour Q, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med [internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2022]; 200(5):535-50. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201906-1185ST

[18] Senoner T, Breitkopf R, Treml B, Rajsic S. Infecciones fúngicas invasivas después del trasplante de hígado. J Clin Med [Internet]. 2023 [citado 28 de mayo]; 12(9):3238. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/jcm12093238

[19] Ficha técnica Caspofungina Lorien 70 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG. [internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.2017 [citado abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82150/FT_82150.html

[20] Ficha tecnica Tacrolimus Mylan 5 mg capsulas duras efg. [internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016 [citado abril 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73277/FichaTecnica_73277.html

REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp.48-56
ISSN 2218-8266

Caso Clínico

Traqueobroncomegalia (Síndrome de Mournier-Kuhn) en una mujer de 75 años: reporte de un caso

Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn Syndrome) in a 75- year-old woman: a case report

Aparicio, Madonna. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá.
madonnaaparicio@hotmail.com , https://orcid.org/0000-0002-2623-3588
Carrasco, Nicolás. Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá
. nicolasc.0899@gmail.com , https://orcid.org/0009-0006-0880-5905

Recibido: 23/02/2025
Aceptado: 28/02/2025
DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8231

RESUMEN

La traqueobroncomegalia o síndrome de Mounier-Kuhn es una enfermedad poco conocida, caracterizada por la dilatación de la tráquea y los bronquios principales; asociada a infecciones respiratorias recurrentes, bronquiectasias, traqueomalacia y divertículos traqueales. Presentamos el caso de una paciente femenina de 75 años con infecciones respiratorias a repetición, con hallazgos radiológicos y broncoscópicos compatibles con esta condición. Este caso resalta la importancia de sospechar esta entidad en pacientes con infecciones respiratorias recurrentes para un manejo oportuno.

PALABRAS CLAVE: *Informes de Casos; Traqueobroncomegalia; Bronquiectasia; Traqueomalacia; Tomógrafos Computarizados por Rayos X; Broncoscopía.*

ABSTRACT

Tracheobronchomegaly, or Mounier-Kuhn syndrome, is a little-known disease characterized by dilation of the trachea and main bronchi, associated with recurrent respiratory infections, bronchiectasis, tracheomalacia, and tracheal diverticula. We present the case of a 75-year-old female patient with recurrent respiratory infections, with radiological and bronchoscopic findings consistent with this condition. This case highlights the importance of suspecting this entity in patients with recurrent respiratory infections for timely management.

KEY WORDS: *Case reports; Tracheobronchomegaly; Bronchiectasis; Tracheomalacia; Tomography, X-Ray Computed; Bronchoscopy.*

La traqueobroncomegalia (TBM) o síndrome Mounier-Kuhn (SMK) es un trastorno respiratorio o poco conocido, infrecuente e infradiagnosticado. Se han reportado menos de 500 casos hasta el año 2023,[1] no se han encontrado informes de este síndrome en Panamá. Se caracteriza por la dilatación de la tráquea y los bronquios principales, a veces asociada a infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior y a la presencia de divertículos traqueales.[2]

El objetivo de este artículo es presentar un reporte de caso y una revisión de la literatura relacionada para visibilizar la existencia de esta entidad en contextos subregistrados como Latinoamérica, y fomentar su sospecha clínica para mejorar el abordaje diagnóstico en la práctica médica local.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente femenina de 75 años, traída por su hija a la consulta externa de neumología del Hospital Regional Dr. Rafael Estévez para una cita de control, por historia de aproximadamente un año de evolución de tos diaria productiva, sin predominio horario, con expectoración blanca y amarillenta, disnea de mínimos esfuerzos, astenia, pérdida de peso no cuantificada y fiebre recurrente no cuantificada.

Historia Anterior

Antecedentes personales patológicos:

- Enfermedades: Infecciones respiratorias recurrentes (2023), bronquiectasias (2023), hipotiroidismo e hipertensión arterial.
- Medicamentos: Levotiroxina.
- Alergias: Niega.
- Transfusiones: Niega.

Antecedentes personales no patológicos:

- Fumadora pasiva por más de 20 años.
- Exposición ambiental: Biomasa (durante toda su vida hasta 2023).
- Niega consumo de alcohol y drogas.

Antecedentes heredofamiliares:

- No relevantes para el caso.

Revisión Por Aparatos y Sistemas

- Síntomas generales: Refiere astenia, fiebre recurrente no cuantificada, pérdida de peso no cuantificada, lipotimia.
- Oídos: Refiere vértigos e hipoacusia.
- Nariz: Niega rinorrea, epistaxis, alteración de la olfacción.
- Boca: Refiere halitosis.
- Cardiorrespiratorio: Refiere tos con expectoración blanca y amarillenta, ronquidos, disnea de mínimos esfuerzos. Niega hemoptisis.
- Gastrointestinal: Refiere reflujo gastroesofágico, disfagia y odinofagia a sólidos, diarreas.
- Neurológico: Refiere alteración de la memoria.

Examen Físico

Al examen físico, la paciente se encuentra consciente, alerta, orientada en espacio y persona. No recuerda algunos datos, con pérdida ocasional de la memoria. Presión arterial: 110/60 mmHg; frecuencia cardíaca: 56 lpm; frecuencia respiratoria: 16 cpm; satO2: 97% AA; peso: 35.5 kg; talla: 1.43 m; IMC: 17.4 kg/m² (bajo peso). Ruidos cardíacos rítmicos normales, sin soplos ni galopes. Tórax simétrico, sin deformaciones óseas, sin tiraje ni retracciones. Expansión de bases y vértices disminuidos. Resonante en ambos hemitórax. Crepitantes inspiratorios en base de hemitórax

derecho. Ausencia de acropaquia. Resto del examen físico normal.

Estudios de Laboratorio

Se realizaron estudios de biometrías hemáticas y químicas sanguíneas, todos dentro de los parámetros normales; cultivos de tracto respiratorio bajo positivos para *Proteus mirabilis, Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa*, todas sensibles; reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por tuberculosis donde no se detectó complejo *Mycobacterium tuberculosis*; tinción de Gram con bacilos gram negativos; panel de neumonía *FilmArray* positivo por *Pseudomonas aeruginosa* (**ver tabla 1**).

Tabla 1: Estudios de Laboratorios Realizados

Fecha	Estudio	Muestra	Resultado
18/04/2024	Cultivo de tracto respiratorio bajo	Esputo	Positivo para *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli* sensibles
	PCR por tuberculosis GeneXpert	Esputo	No se detectó complejo *Mycobacterium tuberculosis*
17/09/2024	Tinción por Gram	Esputo	Bacilos gram negativos
25/09/2024	Cultivo de tracto respiratorio bajo	Esputo	Positivo para *Pseudomonas aeruginosa* sensible
16/10/2024	Tinción por Gram	Lavado bronquial izquierdo	No se observaron microorganismos
	Cultivo de tracto respiratorio bajo	Lavado bronquial izquierdo	No hubo crecimiento en 48 h
	Panel neumonía FilmArray	Lavado bronquial izquierdo	*Pseudomonas aeruginosa*

Fuente: *Laboratorio clínico del Hospital Dr. Rafael Estévez.*

Estudios de Gabinete

I. Estudios de imagen:

La radiografía de tórax mostró aumento del diámetro de la tráquea (**ver figura 1**).

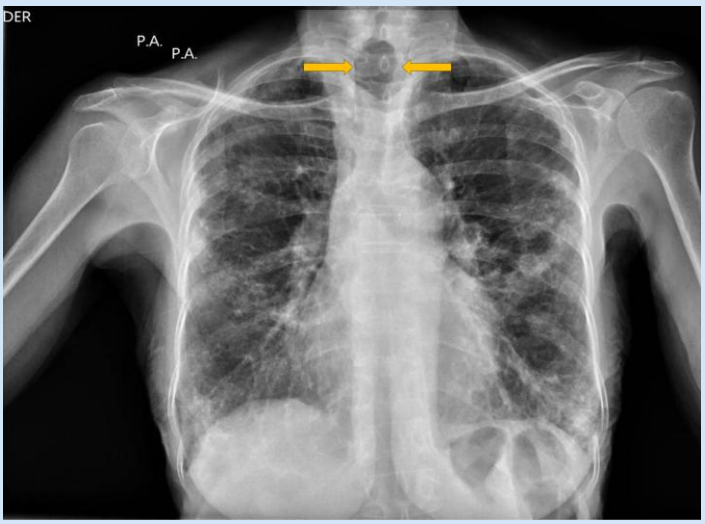


Figura 1. Radiografía de tórax con proyección posteroanterior

Entre flechas amarillas se muestra el aumento del diámetro de la tráquea.

Fuente: *Servicio de Radiología del Hospital Dr. Rafael Estévez.*

En la tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución, se observó una tráquea con un diámetro transversal y sagital de 23.5 mm, un diámetro mayor de 30 mm y un área transversal de 464 mm2 (**ver figura 2**).

El diámetro del bronquio principal derecho e izquierdo fue de 12 mm y 14 mm, respectivamente (**ver figura 3**). Además, se visualizó la presencia de bronquiectasias bilaterales (**ver figura 4**) y un divertículo traqueal (**ver figura 5**).

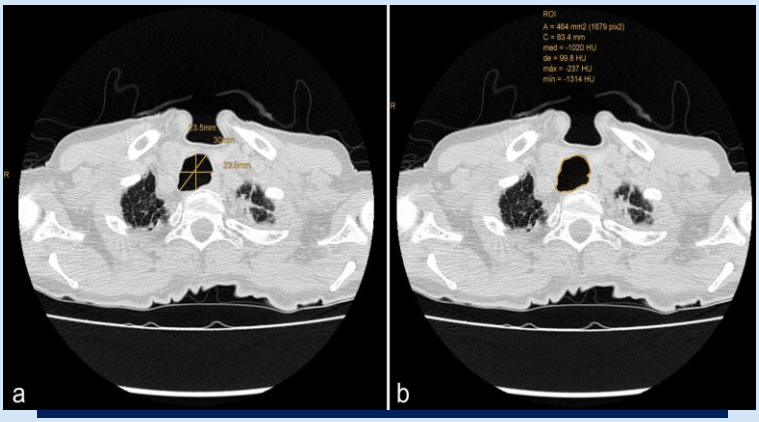


Figura 2. Cortes axiales de tomografía computarizada de tórax. Diámetros y área de la tráquea

En la figura a, se muestran los diámetros transversal, sagital y mayor de la tráquea. En la figura b, el área transversal de la tráquea.

Fuente: *Servicio de Radiología del Hospital Aquilino Tejeira.*

Figura 3. Corte axial de tomografía computarizada de tórax. Diámetros de los bronquios principales

Diámetro del bronquio principal derecho e izquierdo.

Fuente: *Servicio de Radiología del Hospital Aquilino Tejeira.*

Figura 4. Tomografía computarizada de tórax. Bronquiectasias bilaterales

En la figura a, en un corte coronal, se evidencian bronquiectasias difusas y entre flechas verdes el divertículo traqueal. En la figura b, en un corte axial, se visualizan bronquiectasias.

Fuente: *Servicio de Radiología del Hospital Aquilino Tejeira.*

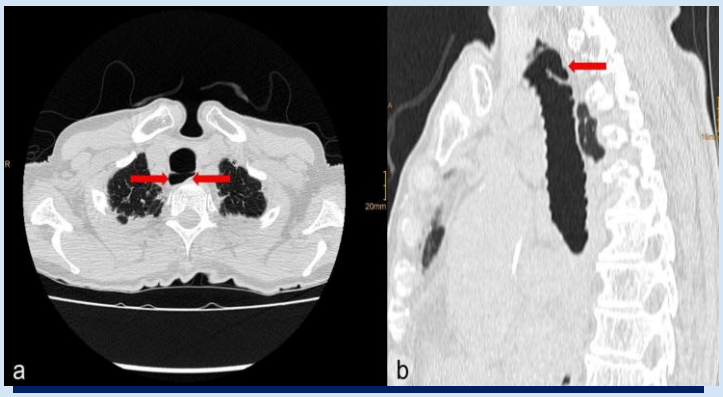


Figura 5. Tomografía computarizada de tórax. Divertículo traqueal

En la figura a y b, en un corte axial y sagital, respectivamente; se señala con flechas rojas el traqueocele.

Fuente: *Servicio de Radiología del Hospital Aquilino Tejeira.*

II. Estudio de función pulmonar:

Una espirometría simple realizada el 07/06/2023 evidenció un patrón normal con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) de 97%, capacidad vital forzada (FVC) de 80% y relación FEV1/FVC de 89%.

III. Estudio invasivo:

Se realizó broncoscopia flexible diagnóstica y terapéutica el 16/10/2024 por infección bronquial recurrente debido a bronquiectasias. Se visualizó mediante broncoscopio flexible un divertículo traqueal, también conocido como traqueocele, en la porción proximal de la tráquea (**ver figura 6**). Durante la espiración se percibió el colapso de la tráquea que es lo que se conoce como traqueomalacia.

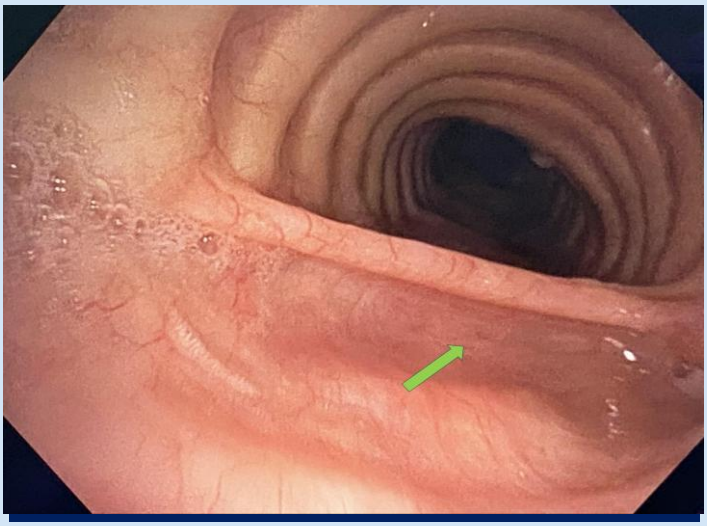


Figura 6. Broncoscopia. Divertículo traqueal

La flecha verde señala el divertículo traqueal.

Fuente: *Servicio de Neumología del Hospital Dr. Rafael Estévez.*

En el árbol bronquial derecho, se observó abundante secreción amarilla espesa en bronquio posterior (B2) y pirámide basal. En el árbol bronquial izquierdo, se visualizó la mucosa eritematosa en el extremo distal del bronquio principal, secreciones amarillentas espesas en pirámide basal. Se realizó lavado bronquial para toma de muestras para bacteriología.

Tratamiento

Se inició tratamiento con levofloxacina 500 mg vía oral cada 24 horas durante 21 días, debido a infección bacteriana asociada a Pseudomonas aeruginosa y N-acetilcisteína 600 mg vía oral una vez al día durante 7 días como mucolítico. Se recomendó terapia con dispositivo de presión espiratoria positiva oscilante (Flutter®) tres veces al día para la movilización de secreciones pulmonares.

DISCUSIÓN

El síndrome de Mounier-Kuhn fue descrito por primera vez, tanto clínica y radiológicamente, por Pierre-Louis Mounier-Kuhn en 1932;[3] luego, anatómicamente, como traqueobroncomegalia por Katz et al. en 1962.[4]

Se han reportado al menos 469 casos en la literatura, hasta el año 2023.[1] No encontramos informes de casos de este síndrome en Panamá.

Krustins en su análisis sistemático, encontró un predominio masculino de 8:1 y una edad media de 53.9 años.[5] En nuestro caso se trataba de una femenina de 75 años.

Su etiología aún no se ha definido. En un estudio de 367 casos, se propuso un esquema que clasifica a los pacientes en diferentes grupos etiológicos. El tipo 1 desarrolla TBM después de una oclusión traqueal fetoscópica (1A) o intubación prolongada (1B). El tipo 2, después de infecciones pulmonares recurrentes (2A) o fibrosis pulmonar (2B). El tipo 3 representa TBM con evidencia de elastólisis extrapulmonar, y el tipo 4 denota el desarrollo de TBM sin factores predisponentes claros.[6] Nuestra paciente tenía el antecedente de infecciones respiratorias recurrentes, correspondiendo con el tipo 2A.

Este síndrome se caracteriza por una dilatación traqueobronquial, debido a la atrofia del músculo liso y tejido conectivo de la tráquea y los bronquios principales, dando lugar a la formación de divertículos y bronquiectasias.[7]

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Mounier-Kuhn son inespecíficas y varían ampliamente. En un estudio de 128 casos, las presentaciones más comunes fueron bronquiectasias (49.2%), el divertículo traqueal (33.6%) y la disquinesia traqueobronquial (28.9%), mientras que las dolencias principales fueron la tos (71.1%), la disnea (51.6%) y las infecciones respiratorias recurrentes (50.8%). Otros signos y síntomas fueron: hemoptisis, dolor torácico, acropaquia, ruidos respiratorios patológicos y fiebre.[5] En un estudio de 17 casos, revelaron como principal agente de las infecciones respiratorias a Pseudomonas aeruginosa; y la comorbilidad no respiratoria más común fue la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (29%).[8] La paciente de nuestro caso también presentaba infecciones respiratorias recurrentes por *Pseudomonas aeruginosa*, bronquiectasias, divertículos traqueales, traqueomalacia, crepitantes, tos productiva y disnea; y como manifestación extrapulmonar, reflujo gastroesofágico. Krustins en su revisión encontró que en 33 pacientes que presentaban una prueba de espirometría, la mayoría disponía de un patrón obstructivo (48.5%) y una parte significativa una función pulmonar normal (39.4%).[5] En nuestro caso, la espirometría fue normal.

Dado que la presentación clínica no es específica, el diagnóstico es principalmente radiológico. Estas mediciones se pueden realizar mediante una radiografía de tórax, pero son mucho más precisas en la tomografía computarizada. Se define por un aumento del diámetro transversal y sagital de la tráquea y/o un aumento del diámetro del bronquio principal derecho e izquierdo (**ver tabla 2**).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de traqueobroncomegalia con diámetros relativos de las vías respiratorias

	Tráquea		Bronquio Principal	Efectos Fisiológicos
	Transversal	Sagital	Izquierdo (mm)	Derecho (mm)
Hombres	25	27	18.4	21.1
Mujeres	21	23	17.4	19.8

Fuente: *Elaborado de Woodring, Howard, Rehm. Congenital tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome): a report of 10 cases and review of the literature.*[9]

Un aumento del área de la sección transversal de la tráquea también define la enfermedad (**ver tabla 3**).

Tabla 3: Criterios diagnósticos de traqueobroncomegalia con área transversal de la tráquea

	Área transversal de la tráquea (mm^2)
Hombres	371
Mujeres	299

Fuente: *Elaborado de Rjimati, Serraj, Elbiaze, Benjelloun, Amara. Mounier-Kuhn syndrome (Tracheobronchomegaly): Radiological diagnosis.*[2]

Para nuestra paciente, el diámetro transversal y sagital de la tráquea fue de 23.5 mm, el área transversal fue de 464 mm2. Los diámetros del bronquio principal izquierdo y derecho fueron de 14 mm y 12 mm, respectivamente.

La broncoscopia apoya al diagnóstico, ya que puede detectar procesos patológicos como la dilatación de la tráquea y los bronquios durante la inspiración, la traqueomalacia durante la espiración y la tos,[10] así como la presencia de divertículos.

Entre los diagnósticos diferenciales se incluye el laringocele, faringocele y divertículo de Zenker. Estas tres patologías, a diferencia de la TBM, no presentan divertículos traqueales. El síndrome de Williams-Campbell es una enfermedad congénita causada por la falta de cartílago en los bronquios de cuarto a sexto orden, lo que produce colapso de las vías aéreas distales y bronquiectasias. No obstante, en este síndrome la tráquea y los bronquios principales mantienen un diámetro normal.[11] También deben incluirse las enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Marfan, ya que comparten mecanismos de afectación del tejido elástico que pueden provocar dilatación traqueobronquial secundaria.[10] Si bien las asociaciones con Ehlers-Danlos o Marfan han sido sugeridas, estudios indican que estos casos probablemente representen procesos de cutis laxa adquirida (elastólisis generalizada), más que síndromes genéticos clásicos. En particular, se ha descrito un subtipo clínico de traqueobroncomegalia (tipo 3) asociado a signos de elastólisis extrapulmonar, lo que sugiere un componente sistémico.[6]

El tratamiento de esta entidad es esencialmente de soporte, y tiene como objetivo la prevención de infecciones respiratorias con vacunación y el tratamiento de las infecciones con antibióticos, así como la eliminación de secreciones con mucolíticos y fisioterapia pulmonar.[12] De igual manera fue manejada nuestra paciente.

El pronóstico del SMK no está definido debido a los limitados datos de seguimiento, puesto que la mayoría de los informes publicados se centran únicamente en el diagnóstico inicial.[5]

Conclusión

El síndrome de Mounier-Kuhn debe considerarse en el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias a repetición, siendo la detección y el manejo oportuno esenciales para reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este

reporte destaca la importancia de sospechar esta entidad incluso en mujeres mayores, a pesar del predominio masculino reportado, así como una evaluación clínica y radiológica integral para identificar esta condición subdiagnosticada. Al igual que, la necesidad de continuar documentando casos para enriquecer la comprensión de su etiología, presentación y tratamientos más efectivos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Manuel Leonis, neumólogo del Hospital Regional Dr. Rafael Estévez, por su asesoramiento científico para el desarrollo de este caso clínico; a la Mgtr. en Lingüística y Español, Silvia Sanjur, por la revisión de este artículo; y a nuestro compañero Carlos Contreras, por sus recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Sharma S, Kuperberg SJ. State-of-the-art narrative review: Mounier-Kuhn syndrome and tracheobronchomegaly. Respir Med. 2025;237:107914. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107914

[2] Rjimati M, Serraj M, Elbiaze M, Benjelloun MC, Amara B. Mounier-Kuhn syndrome (Tracheobronchomegaly): Radiological diagnosis. Radiol Case Rep. 2021;16(9):2546-2550. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2021.06.021

[3] Mounier-Kuhn P. Dilatation de la trachée, constatations radiographiques et bronchoscopiques. Lyon Med. 1932;150:106–9. Disponible en: https://numerabilis.u-paris.fr/ressources/pdf/medica/bibnum/epo0708/epo0708.pdf

[4] Katz I, Levine M, Herman P. Tracheobronchiomegaly. The Mounier-Kuhn syndrome. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1962;88:1084-94. Disponible en: https://archive.org/details/dli.calcutta.08609/page/1089/mode/2up

[5] Krustins E. Mounier-Kuhn syndrome: a systematic analysis of 128 cases published within last 25 years. Clin Respir J. 2016;10(1):3-10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/crj.12192

[6] Payandeh J, McGillivray B, McCauley G, Wilcox P, Swiston JR, Lehman A. A Clinical Classification Scheme for Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn Syndrome). Lung. 2015;193(5):815-22. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00408-015-9757-z

[7] Mitterbauer A, Hoetzenecker K, Birner P, Mildner M, Prosch H, Streubel B, et al. Clinical-radiological, histological and genetic analyses in a lung transplant recipient with Mounier-Kuhn syndrome and end-stage chronic obstructive pulmonary disease: new insights into Mounier-Kuhn syndrome. Clin Respir J. 2015;9(3):375–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/crj.12139

[8] Schmitt P, Dalar L, Jouneau S, Toublanc B, Camuset J, Chatte G, et al. Respiratory Conditions Associated with Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn Syndrome): A Study of Seventeen Cases. Respiration. 2016;91(4):281-7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1159/000445029

[9] Woodring JH, Howard RS 2nd, Rehm SR. Congenital tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome): a report of 10 cases and review of the literature. J Thorac Imaging. 1991;6(2):1-10. Disponible en: https://journals.lww.com/thoracicimaging/abstract/1991/04000/congenital_tracheobronchomegaly_mounier_kuhn.3.aspx

[10] Celik B, Bilgin S, Yuksel C. Mounier-Kuhn syndrome: a rare cause of bronchial dilation. Tex Heart Inst J. 2011;38(2):194-6. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3066798/

[11] Loued L, Migaou A, Achour A, Ben Saad A, Mhammed SC, Fahem N, et al. Mounier-Kuhn syndrome: A variable course disease. Respir Med Case Rep. 2020;31:101238. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101238

[12] Krustins E, Kravale Z, Buls A. Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: a literature review. Respir Med. 2013;107(12):1822-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.042

REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp.57-59
ISSN 2218-8266

Imagen Médica

Osteoma en el seno maxilar: una localización inusual

Maxillary sinus osteoma: an unusual location

Annie Ng Zhang. Hospital Santo Tomás. Panamá. annie1416n@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9248-2382

Recibido: 10/09/2021

Aceptado: 15/09/2021

DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8232

RESUMEN

Una femenina de 38 años con antecedentes de migraña acudió a urgencias por aumento en la intensidad de su cefalea. La tomografía computarizada mostró una lesión hiperdensa, bien delimitada, de 5 milímetros en el seno maxilar izquierdo, compatible con un osteoma. Este hallazgo fue incidental y la paciente no presentaba síntomas respiratorios ni signos de sinusitis. El caso es representativo de los osteomas sinonasales, que suelen ser tumores benignos, asintomáticos y de crecimiento lento. Aunque la localización en el seno maxilar es poco común, la imagen fue característica y no sugirió lesiones más agresivas. Dado que la paciente no tenía síntomas locales atribuibles al osteoma, no se indicó tratamiento quirúrgico. Este caso subraya la importancia de reconocer estas lesiones en estudios de imagen y diferenciarlas de otras patologías óseas, ya que muchas veces no requieren intervención, siempre que se mantengan asintomáticas y sin implicaciones funcionales o estéticas.

PALABRAS CLAVE: *Osteoma, senos paranasales, seno maxilar.*

ABSTRACT

A 38-year-old female with a history of migraine presented to the emergency department due to increased intensity of her usual headache. A computed tomography scan revealed a well-defined, hyperdense, 5-millimeter lesion in the left maxillary sinus, consistent with an osteoma. This was an incidental finding, and the patient did not report any respiratory symptoms or signs of sinusitis. The case is representative of sinus osteomas, which are typically benign, asymptomatic, and slow-growing tumors. Although maxillary sinus involvement is uncommon, the imaging features were characteristic and did not suggest a more aggressive lesion. Since the patient had no local symptoms attributable to the osteoma, surgical treatment was not indicated. This case highlights the importance of recognizing these lesions on imaging studies and distinguishing them from other bone pathologies, as they often do not require intervention when asymptomatic and without functional or aesthetic consequences.

KEY WORDS: *Osteoma, paranasal sinuses, maxillary sinus.*

Femenina de 38 años, con antecedente de migraña, la cual acudió al cuarto de urgencias, y se le realizó una tomografía cerebral por aumento de intensidad de su cefalea frontal habitual, en la cual se identificó de forma incidental una lesión con densidad ósea bien delimitada en el seno maxilar izquierdo de 5mm, sugestiva de osteoma del seno maxilar izquierdo. Niega rinorrea, obstrucción nasal y presión facial. En ese momento la paciente no presentaba sintomatología sinonasal por lo que no requirió tratamiento.

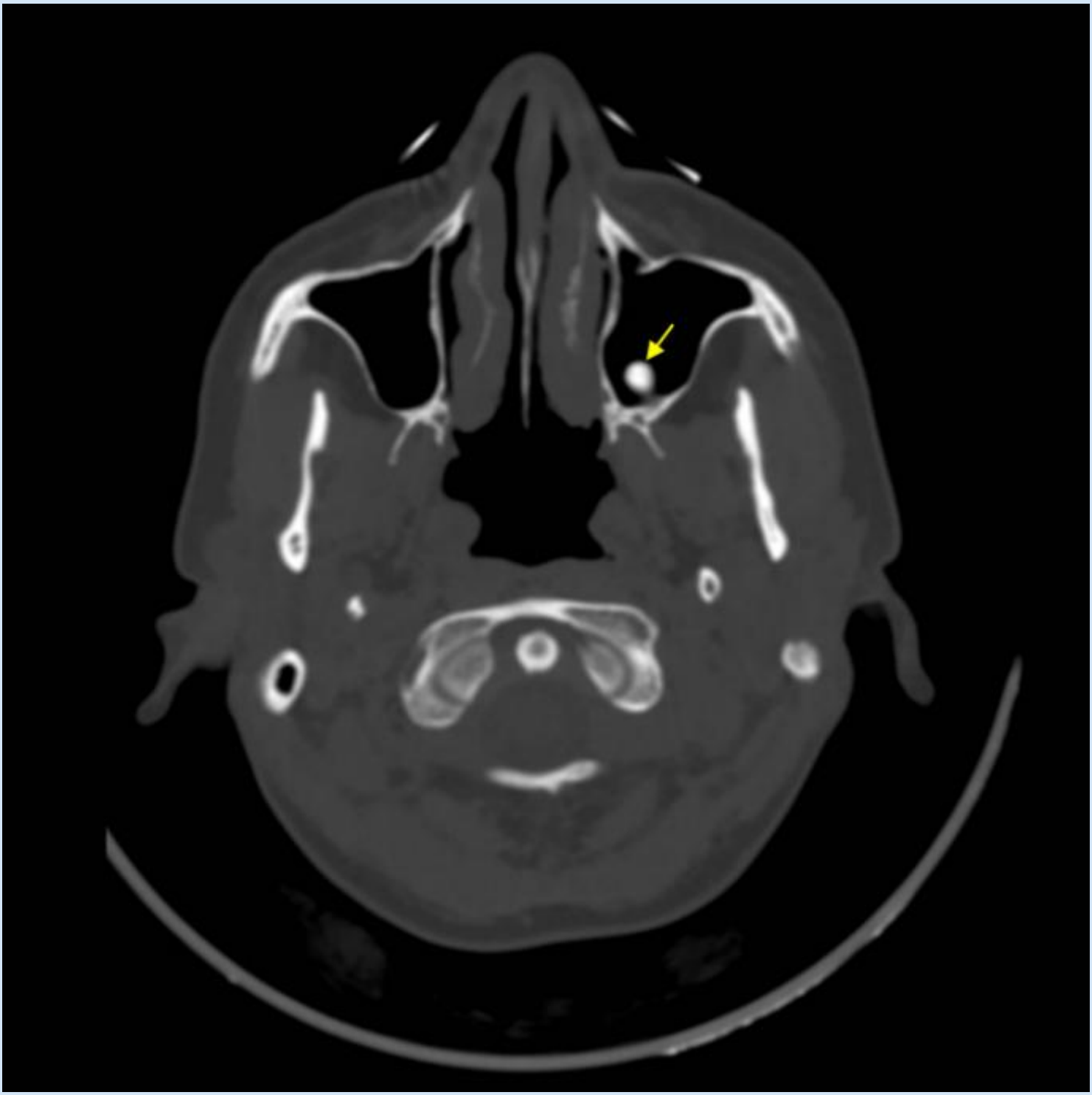


Figura 1. Tomografía cerebral simple.
Corte axial con lesión redondeada hiperdensa en el seno maxilar izquierdo sugestiva de osteoma (flecha).

Fuente: *Servicio de Urgencias del Hospital Santo Tomás.*

El osteoma es un tumor benigno de senos paranasales de crecimiento lento con incidencia de 1% en la consulta de otorrinolaringología.[1] Se encuentra localizado mayormente en el seno frontal. La localización en el seno maxilar es mucho menos frecuente con incidencia de 1.9%, lo que hace que este caso represente una manifestación menos común de esta patología.[2] Al igual que en la mayoría de los casos reportados, el osteoma fue identificado de forma incidental durante un estudio de imagen realizado por una razón no relacionada directamente con enfermedad sinonasal. [2,3]

Otro aspecto que coincide con lo reportado en la literatura es la ausencia de sintomatología. Tal como se describe, la mayoría de los osteomas son asintomáticos y no requieren intervención, a menos que causen obstrucción del drenaje sinonasal, infecciones recurrentes, dolor localizado o deformidad facial. [2,3]

Desde el punto de vista imagenológico, el hallazgo se ajusta también a la descripción típica de un osteoma en tomografía computada: una masa hiperdensa, homogénea, de bordes bien definidos y morfología regular. Esta apariencia es clave para diferenciar los osteomas de otras patologías óseas como la displasia fibrosa, el osteosarcoma o el condroma, las cuales suelen tener bordes irregulares y comportamiento más agresivo.[3]

Además de patologías óseas, se debe incluir dentro del diagnóstico diferencial síndromes genéticos asociados a la presencia de múltiples osteomas como la poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Gardner.[4] En este caso, al tratarse de una lesión única y sin antecedentes familiares relevantes, esta posibilidad es menos probable.

El tratamiento de los osteomas sintomáticos es la escisión quirúrgica de preferencia con abordaje intraoral.[5] En este caso particular, la paciente negó síntomas respiratorios altos, como rinorrea, congestión nasal o presión facial, lo cual sugiere que la lesión no estaba generando una obstrucción significativa ni inflamación sinonasal secundaria. Por lo tanto, no se justificó ningún tratamiento específico en ese momento, alineándose con las recomendaciones actuales de manejo conservador en pacientes asintomáticos. En conclusión, el caso presentado se alinea en múltiples aspectos con la descripción clásica del osteoma sinonasal: hallazgo incidental, localización infrecuente pero conocida (seno maxilar), ausencia de síntomas locales y características imagenológicas típicas. La principal diferencia con los casos que ameritan intervención quirúrgica es precisamente la falta de sintomatología atribuible al osteoma. Este contraste resalta la importancia de reconocer los criterios clínicos e imagenológicos que orientan hacia un manejo conservador, evitando intervenciones innecesarias en lesiones benignas que, como en este caso, no comprometen la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Nah KS. Osteomas of the craniofacial region. Imaging Sci Dent. 2011;41(3):107-13. https://doi.org/10.5624/isd.2011.41.3.107

[2] Aksakal C, Beyhan M, Gökçe E. Evaluation of the Association between Paranasal Sinus Osteomas and Anatomic Variations Using Computed Tomography. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2021 Mar;59(1):54-64.: https://doi.org/10.4274/tao.2020.5811

[3] Flora B. et al. Paranasal Sinus Osteoma: Case Series and a Review of the Literature. Glob J Otolaryngol. 2019 Mar 07; 19(4); 78-82. DOI:10.19080/GJO.2019.19.56017

[4] Yu D, el al. Bone and dental abnormalities as first signs of familial Gardner's syndrome in a Chinese family: a literature review and a case report. Med Sci Paris. 2018 Nov 07; 34 ;20-25. https://doi.org/10.1051/medsci/201834f104

[5] Dell'Aversana Orabona G, et al. Facial osteomas: fourteen cases and a review of literature. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 May;19(10):1796-802. Disponible en: https://www.europeanreview.org/article/8950

REVISTA MÉDICO CIENTIFICA

Vol. 38, No. 1, enero-junio, 2025
pp. 60-62
ISSN 2218-8266

Imagen Médica

Puentes internucleares de precursores eritroides en pacientes con cáncer de mama invasivo y enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana.

Internuclear bridging of erythroid precursors in a patient with invasive breast cancer and human immunodeficiency virus.

Pan Ng, Carlos Universidad de Panamá, Panamá. carlosgpan04@gmail.com. https://orcid.org/0009-0005-8483-3812

Espino López, Germán Hospital Santo Tomás, Panamá. german.espino68@gmail.com https://orcid.org/0000-0001-6965-2267

Recibido: : 29/12/2024

Aceptado: 02/01/2025

DOI: https://doi.org/10.48204/1608-3849.8234

RESUMEN

Se presenta una imagen médica correspondiente a un frotis de sangre periférica, en la que se observa un puente internuclear entre precursores eritroides. Este hallazgo morfológico, poco frecuente, ha sido descrito principalmente en el contexto de patologías hematológicas, sin reportes previos en pacientes con tumores sólidos. Por este motivo, destacamos el caso de una paciente de 44 años con diagnóstico reciente de carcinoma ductal invasivo de mama. Este hallazgo sugiere que los tumores metastásicos podrían afectar la hematopoyesis, interfiriendo en los mecanismos normales de la división celular.

PALABRAS CLAVE: Comunicación Celular, Núcleo Celular, Células Precursoras Eritroides, Eritropoyesis, Neoplasias de la Mama, Infecciones por VIH, Biomarcadores.

ABSTRACT

We present a medical image from a peripheral blood smear showing an internuclear bridge between erythroid precursors. This uncommon morphological finding has been primarily described in hematologic disorders, with no previous reports in patients with solid tumors. For this reason, we highlight the case of a 44-year-old female recently diagnosed with invasive ductal breast carcinoma. This finding suggests that metastatic tumors may impact hematopoiesis, potentially disrupting normal mechanisms of cell division.

KEY WORDS: Cell Communication, Cell Nucleus, Erythroid Precursor Cells, Erythropoiesis, Breast Neoplasms, HIV Infections, Biomarkers.

Los puentes internucleares son alteraciones morfológicas descritas en las células rojas precursoras de la médula ósea de pacientes con patologías, principalmente hematológicas, como síndromes mielodisplásicos[1], anemia congénita diseritropoyética[2] y neoplasias mieloproliferativas[3]. Otros autores la han encontrado en pacientes con linfoma Burkitt asociado al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)[2], pero no se han publicado reportes en pacientes con tumores sólidos.

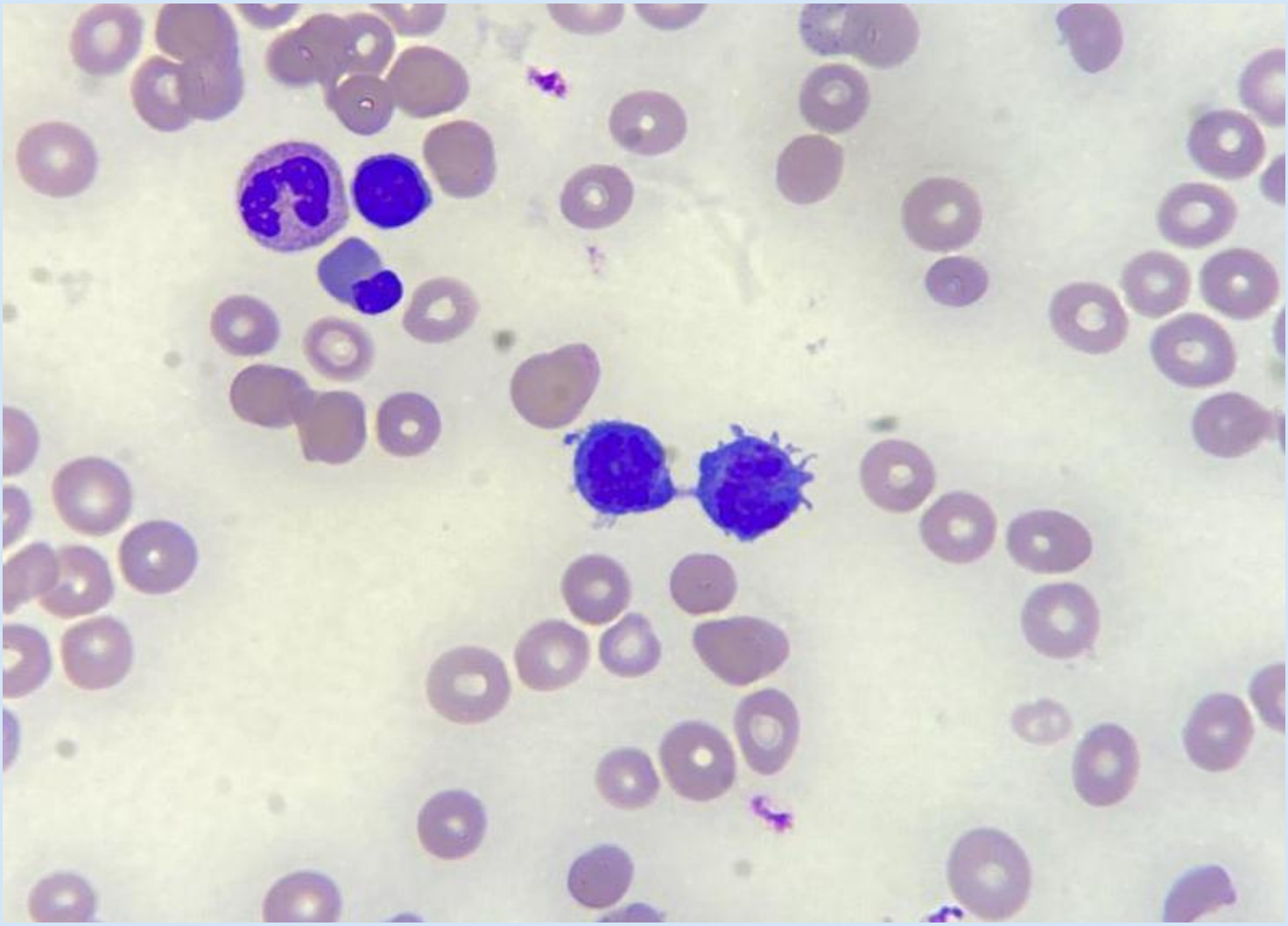


Figura 1. Normoblastos con Puente Intercelular.

Frotis de Sangre Periférica que muestra precursores eritroides con una comunicación internuclear (Tinción de Wright, 100x).

***Fuente*:** *Autoría propia, tomada de frotis de sangre periférica del Laboratorio del Hospital Santo Tomás.*

La anomalía, que puede ser reconocida en la médula ósea de estos pacientes y también en la sangre periférica [4], consiste en un cordón de cromatina que une los núcleos de ambas células que no lograron separarse en la fase final de la mitosis.

En nuestro caso, presentamos la imagen de eritroblastos con puentes internucleares en la sangre periférica de una paciente femenina de 44 años que había sido diagnosticada recientemente con un cáncer ductal invasivo de mama, que todavía no había sido tratado, y además era tratada por VIH. El hemograma mostraba anemia regenerativa, trombocitopenia y reacción leucoeritroblástica en el frotis de sangre periférica.

Aunque no pudimos realizar más estudios por la rápida y tórpida evolución de la paciente, consideramos que la mieloptisis secundaria a la neoplasia primaria es una explicación probable. para los hallazgos descritos. Esto sugiere que los tumores metastásicos pueden afectar la

hematopoyesis, alterando los procesos normales de división celular.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Head DR, et al. Pathogenetic implications of internuclear bridging in myelodysplastic syndrome. An Eastern Cooperative Oncology Group/Southwest Oncology Group Cooperative Study. *Cancer*. 1989 Dec 1;64(11):2199-2202. Disponible en: 10.1002/1097-0142(19891201)64:11<2199::aidcncr2820641102>3.0.co;2-3

[2] Martínez JA, Camacho RM. Internuclear bridging outside of primary myelodysplasia and congenital dyserythropoietic anemia. *Blood*. 2018 Jul 12; 132(2):236. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-849232

[3] Cochran T, Li W. Frequent internuclear bridging in a Fanconi anemia patient with FANCG mutation. *Blood*. 2021 Aug 26;138(8):738. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2021011759

[4] Schindhelm RK, van Santen MM, van der Spek AC. Internuclear Bridging of Erythroid Precursors in the Peripheral Blood Smear of a Patient with Primary Myelofibrosis. *Turk J Hematol*. 2017 Mar 1;34(1):124-125. Disponible en: 10.4274/tjh.2016.0258