

Repertorio



de Medicina y Cirugía

*Revista de la Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José,
Hospital Infantil Universitario de San José y Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud*



- Ataque isquémico transitorio
- Histeroscopia oficial

CEREMONIA DE GRADOS Y HOMENAJE AL PROFESOR JOSÉ IGNACIO HERNÁNDEZ CRUZ

Jorge Gómez Cusnir*

La ceremonia de graduación ocupa siempre un lugar de privilegio en la vida de las instituciones de educación, pues en ellas, con la entrega de los diplomas de grado en nombre de la República de Colombia y de su Ministerio de Educación, se certifica el cumplimiento de la misión institucional en la formación de talento humano. Al recibir el diploma que los acredita como especialistas, se certifica que han adquirido las competencias y destrezas para ejercer su profesión. Llevan ustedes la impronta de nuestras instituciones y la formación como profesionales íntegros para afrontar las dificultades de la actividad laboral.

Estamos en tiempos difíciles en los que la violencia golpea con sevicia los cimientos de nuestra democracia. Muchos de ustedes han sabido culminar sus estudios de posgrado, no sin dificultades, forzados por el deseo de progreso con el rigor académico y las obligaciones que demanda nuestro entorno social. Ustedes como médicos especialistas también serán protagonistas de un mundial que se juega todos los días, el de la salud. En este mundo se mueven grandes equipos empresariales, se intercambian opiniones con personas de diferentes nacionalidades, existe el turismo en salud como uno de los renglones más importantes de la economía global y se toman decisiones riesgosas sobre como alinear a un equipo de trabajo para competir en el mercado nacional e internacional. Ustedes son la nueva sangre que correrá por las venas del sistema de salud colombiano, de quienes dependerá la preservación de la vida en condiciones dignas.

Esta es una responsabilidad tan humana que debe llenarlos de humildad, de agradecimiento con la vida misma y sus semejantes, que les permitieron coronarse de laureles en una meta más; con ustedes demostramos



la victoria contra todos los obstáculos que encontramos en el camino. Hemos sorteado vicisitudes y cambios que bien podrían habernos vencido. Ustedes están aquí como los héroes gladiadores que luego de vencer en la arena a todo tipo de bestias, levantan su espada en alto con orgullo y cansancio; con la cabeza en alto por haber sobrepasado pruebas académicas, económicas, sociales, relacionales, que día a día y noche a noche tuvieron en su residencia.

Hoy con el brillo en sus ojos les recuerdo que no olviden el sufrimiento. Ni el propio ni el ajeno, pues ese es nuestro pan de cada día y el motor que nos impulsa a ser mejores. Mantengan la chispa inicial de ese día que decidieron estudiar medicina, reflejen de nuevo en sus ojos el brillo y el orgullo de los ojos de sus padres al

* Presidente del Consejo Superior de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

enterarse de que ustedes querían ser médicos y asumirlo con fervor y pasión, que inmersos en el sufrimiento somos la esperanza. Brinden amor y alivio a sus pacientes, bienestar y cariño a sí mismos y a sus familias. Tienen en sus manos el instrumento privilegiado de la medicina para blandirlo sobre las condiciones que amenazan la calidad de vida de nuestra gente. Sin duda, el solo hecho de completar sus programas debería ser razón suficiente para celebrar y llenarse de orgullo. Pero sería descuidado en mi elogio hacia ustedes si no reconociéramos el apoyo irrestricto, el amor y la paciencia de aquellos que los han acompañado en este proceso, sus familias.

La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, ha encontrado el camino para preservar la tradición y el prestigio que por tantos años la Sociedad de Cirugía de Bogotá ha impreso en las generaciones de médicos colombianos. Nuestra escuela de posgrados no solo es abundante en campos de la especialización médica, sino que mantiene, fiel a su costumbre, los más altos estándares de calidad y excelencia académica.

Hoy en medio de esta ceremonia hemos querido rendir un merecido homenaje a uno de nuestros maestros más queridos y digno exponente de la medicina interna y la cardiología colombiana, **Maestro de Maestros** para cientos de colegas que hemos tenido la fortuna de haber sido sus alumnos. Un ejemplo como profesional, como docente, esposo, padre, abuelo, amigo y como ser humano, un colega que ha dado lustre a nuestra Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José, al Departamento Médico, al Servicio de Medicina Interna y a la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y su Facultad de Medicina. Queridos amigos, graduandos, colegas y familiares aquí presentes: es un honor para mí presentar al Profesor Doctor José Ignacio Hernández, médico de la Universidad Nacional de Colombia, se especializó en medicina interna y cardiología en 1.967, fue catedrático de la Universidad Javeriana hasta 1.970 y desde entonces de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario. En 1998 es profesor Titular de la especialidad en la FUCS, ocupó la jefatura de la División Médica de nuestra institución universitaria y jefe del servicio de medicina interna del Hospital de San José. Ingresó a la Sociedad de Cirugía de Bo-

gotá como asociado en 1.976, ascendió a miembro de número en 1.981 y en la actualidad es Honorario. Ha ocupado posiciones directivas en el Hospital de San José. El Profesor Hernández pertenece a numerosas sociedades científicas y profesionales y es autor de un sinnúmero de artículos científicos y coautor de textos de la especialidad.

En reconocimiento a toda una vida dedicada a la formación de médicos y de especialistas en medicina interna y cardiología, queremos exaltar su labor y los innumerables logros profesionales y académicos, otorgándole la categoría de Profesor Emérito de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, escuela de Posgrados, acorde con el artículo 70 del capítulo XIII del estatuto docente, que trata de los honores y distinciones que otorga nuestra institución universitaria y que dice: "la distinción de Profesor Emérito podrá concederse al docente que por más de veinte años haya ejercido su cargo y que después de retirarse en la categoría de Profesor Titular sea considerado merecedor de esta distinción por haberse destacado en la enseñanza, en la investigación, en la administración académica o por haber prestado servicios notables a la institución." Lo que por unanimidad ha sido reconocido por el Consejo de la Facultad de Medicina y el Consejo Superior de la FUCS por solicitud del señor Rector Sergio Parra Duarte.

Profesor José Ignacio Hernández, querido profesor Chepe Hernández como lo conocemos con cariño, quiero en nombre de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José y de su Junta Directiva, del Consejo Superior de la FUCS y de toda la comunidad académica y hospitalaria agradecerle por todos sus aportes, dedicación, paciencia, entrega y compromiso con nuestras instituciones durante todo este tiempo y esperamos contar con sus enseñanzas y experiencia por muchos años más. Solicito de los queridos graduandos y de todos ustedes un merecido y caluroso aplauso para el Profesor Doctor José Ignacio Hernández Cruz.

La Fundación está dirigiendo sus esfuerzos hacia el fortalecimiento estratégico y como parte fundamental, hemos considerado vital renovar los posgrados, como lo exigen las tendencias mundiales; crear nuevos

programas de pregrado y visualizarnos en un futuro muy cercano como una universidad acreditada, para lo cual estamos trabajando con compromiso y dedicación, buscando siempre los mejores estándares de calidad en todos nuestros programas. Ya hemos recibido reconocimiento y acreditación de alta calidad en las facultades de medicina, enfermería e instrumentación quirúrgica, contamos con nuestros centros de práctica propios, dos hospitales acreditados y creciendo en alianza con otras instituciones hospitalarias y de educación superior, buscando un proceso de mejoramiento institucional continuo como política del Consejo Superior y de gestión en cabeza del señor Rector Doctor Sergio Parra Duarte y todo su equipo de colaboradores, cumpliendo con nuestra oferta de valor y como compromiso con nuestros estudiantes, docentes, la comunidad académica y el país.

Queridos graduandos, colegas, el grado que ustedes obtienen hoy, adquiere un significado especial si entendemos lo importante que es ofrecerle al país médicos especialistas con una visión multidisciplinaria, que tejen su conocimiento sobre una base muy amplia en ideas, principios y métodos, sin descuidar el factor humano que los hace hombres y mujeres dignos de ejercer la medicina. Quiero manifestarles mi admiración y aprecio por la meta que atraviesan y en representación de la comunidad académica felicitarlos y desearles éxitos en esta nueva etapa de sus vidas. Invitarlos a seguir en contacto con su alma mater y llevar siempre en alto el nombre de las instituciones del grupo empresarial de San José, que han contribuido en su formación profesional y personal. Un abrazo y que Dios los bendiga.



APNEA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

Héctor Romero MD*, Sabrina López MD**

Resumen

La apnea del recién nacido pretérmino es una condición con alto riesgo de morbilidad y mortalidad en este grupo etario, es por ello que pediatras, neonatólogos, enfermeras, terapeutas y personal en general quienes identifican y de una u otra manera intervienen en la prevención y manejo de esta patología, se ven en la necesidad de permanecer en continua actualización. Se hace una revisión de la literatura acerca de la definición, diagnóstico y tratamiento actual que se puede y debe ofrecer al recién nacido pretérmino con apnea.

Palabras clave: apnea, pretérmino, bradicardia, desaturación, diagnóstico, tratamiento.

Abreviaturas: RN, recién nacido; APNP, apnea del neonato prematuro.

APNEA OF PREMATURITY

Abstract

Apnea in premature infants is a problem associated with high risk of morbidity and mortality in this age group. For this reason, pediatricians, neonatologists, nurses, care givers and pediatric general staff who identify, and in a way or another, intervene in preventing and managing this condition, need to continuously update. A literature review concerning, definition, diagnosis and available current treatment that must be offered to the premature infants with apnea was conducted.

Key words: apnea, preterm, bradycardia, desaturation, diagnostic, treatment

Introducción

La apnea del prematuro es una patología que conlleva una evidente morbilidad, se reconoce un escenario complejo ya que hay variabilidad en el nivel de entrenamiento y de desempeño de diferentes profesionales y sistemas de salud en su capacidad para detectarla en forma oportuna y correcta. Esta variabi-

lidad justifica la necesidad de generar guías basadas en evidencia que permitan la racionalización y optimización del recurso humano y técnico necesario para la detección y diagnóstico correcto y eficiente de la APNP.

La disponibilidad de una guía de práctica clínica para la detección y el seguimiento de esta afección implica

Fecha recibido: noviembre 27 de 2013 - Fecha aceptado: marzo 7 de 2014

* Pediatra. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

** Residente III de Pediatría. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia

generar mayor eficiencia, oportunidad y calidad en el sistema de salud colombiano, optimizar el recurso humano y técnico en el abordaje de esta patología e impactar a corto, mediano y largo plazo en los perfiles de morbilidad de la población infantil, apoyados en estrategias basadas en evidencia clínica.

Como es relevante conceptualizar este tema, se hace una revisión acerca de la definición y énfasis en manejo a través de una búsqueda basada en términos definidos por descriptores en ciencias de la salud (DECS) y Medical Subject Headings (*MeSH*), búsqueda realizada en bases de datos en inglés de PUBMED, HINARI, OVID y datos en español en LILACS y SCIELO. Se revisaron 50 artículos en texto completo, los cuales se incluyen todos por ser recientes y de relevancia clínica.

Antecedentes

Las principales causas de muerte neonatal en el mundo son los nacimientos pretérmino (28%), infecciones severas (36%, incluyendo sepsis/neumonía 26%, tétano 7% y diarrea 3%) y complicaciones de la asfixia (23%), todas relacionadas con los trastornos respiratorios neonatales. Según datos de la OMS, en Colombia la mortalidad neonatal es de 14 por cada 1.000 nacidos vivos y la perinatal (mortinatos y mortalidad neonatal temprana, primeros siete días de vida) es 23 por cada 1.000 nacidos vivos.¹

La incidencia de la APNP se correlaciona de manera inversa con la edad gestacional y el peso al nacer. El 7% se presenta entre las 34 y 35 semanas de gestación, el 15% a las 32 a 33, el 54% a los 30 a 31 semanas² y casi todos los bebés nacidos con menos de 29 semanas de gestación o <1.000 gramos la desarrollaron.³ En general se divide en tres subtipos: obstructiva, central, o mixta.⁴ La central representa 10% a 25% de todos los casos de apnea, la obstructiva de 10% a 25% y la mixta de 50% a 75%.⁴

La incidencia de bradicardia es bastante similar en estos diferentes grupos, sin embargo parece ocurrir con más frecuencia y mayor duración que la apnea. La bradicardia se produce en el 10% de los episodios de apnea con una duración de 10 a 14 segundos, el

34% cuando es entre 15 y 20 segundos y el 75% si se prolonga por más de veinte segundos.⁵

Definición

La APNP es una manifestación de la inestabilidad del ritmo respiratorio, lo que refleja la inmadurez del sistema de control de las vías respiratorias. Desde el punto de vista anatómico la inmadurez se manifiesta como disminución de conexiones sinápticas, arborización dendrítica y pobre mielinización. La APNP se resuelve con la maduración, se debe considerar como un trastorno del desarrollo en lugar de un estado de enfermedad.⁶

La APNP corresponde a una pausa de la respiración por más de 15 a 20 segundos, acompañada de una desaturación de oxígeno ($\text{SaO}_2 \leq 80\%$ por más de 4 segundos) y bradicardia (frecuencia cardíaca $< 2/3$ de línea de base durante ≥ 4 segundos), en recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación.²

Según la presencia o no de esfuerzos respiratorios se clasifican en centrales cuando hay cese de movimientos respiratorios y representan un 10-25%, obstructivas si hay movimientos respiratorios pero no flujo aéreo (10-20%) y mixtas ante obstrucción más pausas de movimientos respiratorios (50-75%) que son las más comunes.

El sitio principal de la obstrucción de la vía aérea superior es la faringe, aunque también puede ocurrir en la laringe y es posible en ambos sitios. La apnea mixta por lo regular representa más del 50% de los episodios largos de apnea, seguida en orden decreciente de frecuencia por la central y la obstructiva. La obstructiva espontánea pura en ausencia de un problema posicional es un episodio raro.⁷

Mientras la APNA es un trastorno del desarrollo, las razones de la tendencia para que ocurra en recién nacidos inmaduros no son del todo claras. Aunque la patogenia es poco conocida, los reflejos inmaduros pulmonares y respiratorios y la respuesta a la hipoxia y la hipercapnia es posible que contribuyan a la aparición o a la gravedad de la APNP.⁸ También puede

exacerbarse por una serie de factores coexistentes o estados de enfermedad.⁹ Los mecanismos reconocidos se analizan a continuación:

Transición fetal a neonatal: el feto se encuentra en un entorno pobre de oxígeno, con PaO₂ de 23 a 27 mm Hg. Tras el nacimiento pasa a un ambiente rico en oxígeno con una PaO₂ cuatro veces mayor.¹⁰ Ese aumento en la PaO₂ inhibe los quimiorreceptores periféricos, dando lugar a la aparición tardía de la respiración espontánea, en especial cuando los RN están expuestos a oxígeno al 100% durante la reanimación postnatal.¹¹ Por tal motivo los RN necesitan ajustar rápido su ventilación a la vida postnatal.

Respuesta ventilatoria a la hipoxia: después del nacimiento el prematuro presenta un aumento transitorio de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente, seguido de una disminución sostenida de la respiración espontánea que puede durar varias semanas, a lo que se le denomina depresión respiratoria hipóxica que puede estar asociada con el ajuste respiratorio postnatal retardado.¹² La estimulación de los quimiorreceptores periféricos puede dar lugar a la hipocapnia secundaria vista después de la hiperventilación.¹³ El nivel del CO₂ puede disminuir cerca del umbral de apnea (1 a 1.3 mm Hg por debajo de la línea de base del nivel de CO₂), que junto con la activación de los quimiorreceptores en respuesta a la hiperventilación puede conducir a apnea.¹⁴

Respuesta ventilatoria a la hipercapnia: en respuesta a la hipercapnia los prematuros aumentan la ventilación prolongando el periodo de cierre sin aumentar la frecuencia respiratoria o el volumen corriente, lo cual conduce a menor volumen minuto que lo observado en los RN a término. Los movimientos paradójicos de los músculos de las vías respiratorias en respuesta a la hipercapnia, también pueden jugar un papel importante en la apnea.¹⁵

La respuesta ventilatoria de la laringe al quimiorreflejo: hace referencia a la activación que ocurre en la mucosa laríngea en prematuros conduciendo a apnea, bradicardia e hipotensión.¹⁶ Esta respuesta se considera un reflejo de protección, pero una exagerada puede

producir apnea y se denomina quimiorreflejo laríngeo, mediado por las fibras aferentes del nervio laríngeo superior.¹⁷

Neurotransmisores y apnea: la sensibilidad aumentada a los neurotransmisores inhibitorios como GABA, serotonina, adenosina y prostaglandina es característica del sistema de control respiratorio del prematuro.¹⁸ Durante muchos años la investigación se ha centrado en la localización de sitios quimiosensoriales. Estos estudios demuestran que los elementos neurales sensibles a la quimioterapia de la superficie ventrolateral de la médula, juegan un papel fundamental en la regulación de la actividad respiratoria y la respuesta ventilatoria de CO₂. Datos fisiológicos recientes revelan la presencia de sitios sensibles a la quimioterapia en las regiones fuera del área ventrolateral del bulbo raquídeo.¹⁹

Variabilidad genética y apnea: estudios recientes encontraron la relación de herencia con apnea en un 87% entre gemelos del mismo sexo, lo que plantea una base genética importante.²⁰ La apnea se presenta con más frecuencia en el sueño REM que en el sueño más tranquilo. El despertar del REM parece ser un precursor de la apnea asociada con desaturación de oxígeno, ya que es típico que las actividades del centro después de la excitación se asocien con el cierre laríngeo.²¹ Además, neurotransmisores y neuromoduladores, incluyendo dopamina, adenosina, endorfinas, GABA y prostaglandinas, han sido implicados en la patogénesis de los trastornos de la respiración, sustancias que pueden alterarse en los primeros años de vida.²²

Si bien el control respiratorio inmaduro es la principal causa de APNP, muchos factores coexistentes pueden potenciarla o empeorarla. Se presenta tanto en infección local como sistémica²³ y puede activarse por enfermedades del sistema nervioso central incluyendo hemorragia intracraneal, encefalopatía hipóxico-isquémica y convulsiones. La termorregulación también puede desempeñar un importante papel en la apnea, porque la exposición a temperaturas bajas disminuye la duración y frecuencia de apnea, mientras que la temperatura elevada aumenta la incidencia, lo que sugiere relación con el estado metabólico y la tempe-

ratura ambiente.²⁴ Otros factores que se han asociado incluyen alteración metabólica de la glucosa, desequilibrio electrolítico⁴ y la presencia de DAP con corto circuitos grandes.²⁵ La anemia también se asocia debido a la hipoxia que lleva a depresión respiratoria. El reflujo gastroesofágico no parece estar relacionado con la aparición de apnea, aunque algunas condiciones pueden exacerbarlo. Sin embargo, no hay evidencia que apoye el uso de medicamentos antirreflujo para el tratamiento de la APNP.²⁶ Otro factor es la flexión del cuello, porque influye en la regulación neuromuscular de la permeabilidad de la faringe y puede producir obstrucción intermitente de la vía aérea.²⁷ La obstrucción nasal por edema o presencia de sonda nasogástrica aumenta la resistencia de la vía aérea y el vaciamiento gástrico retardado puede aumentar los episodios de apnea porque la distensión abdominal reduce el volumen pulmonar y aumenta la retroalimentación aferente vagal.²⁸

Epidemiología

La incidencia de la apnea aumenta con la disminución de la edad gestacional. En un estudio multicéntrico fue diagnosticada en 50% de los bebés nacidos entre las 33 y 34 semanas de gestación según la documentación de la historia clínica²⁹ y ocurre en casi todos los nacidos cuando la gestación es menor de 28 semanas.^{30,31} En gestación de 24 a 28 semanas puede ocurrir apnea postconcepcional hasta la semana 38, lo que prolonga la hospitalización.³⁰ La resolución suele ser completa alrededor de las 43 a 44 semanas de edad gestacional corregida (PMA).³² La situación guarda relación inversamente proporcional con la edad gestacional, como se evidencia en la **Tabla 1**.³³

Edad gestacional en semanas	Frecuencia de apnea
34 a 35	7%
32 a 33	15%
30 a 31	54%
Menos de 29	Casi 100%

Fuente: Precop año 5 módulo 1. Apnea de la prematuridad.

Los estudios muestran que en la raza blanca y los niveles previos de bilirrubina por encima de 10 mg/dL,

se asocian desde el punto de vista estadístico con la persistencia de apnea. Además, la hiperbilirrubinemia puede producir efectos deletéreos persistentes en el cerebro medio de los RN de 36,6 semanas de edad postconcepcional y afectar en forma adversa el control de la respiración.³³

Diagnóstico

Respiración: los monitores cardiorrespiratorios neonatales utilizan la tecnología de impedancia para medir la respiración, que sólo corresponde al movimiento de la pared torácica. Estos son útiles sólo para diagnosticar la apnea central y el uso en apnea mixta no es efectivo, pues suele asociarse con cierre de la vía aérea superior y la actividad muscular respiratoria continua. El monitor posee alarmas para identificar un cese de la respiración durante 15 a 20 segundos.

Frecuencia cardíaca: el monitoreo es importante en la detección de la APNP por la alta frecuencia de bradicardia. Se considera que es una respuesta refleja a la caída en la oxigenación. La razón más frecuente para las alarmas cardiorrespiratorias en prematuros es la ocurrencia de pausas breves (< 15 segundos) asociadas con bradicardia.³⁴

Oximetría de pulso: se utiliza como un complemento frecuente en los monitores cardiorrespiratorios en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Al igual que con las alarmas de bradicardia, proporciona una medida de seguridad adicional que se ajusta a < 85 o < 80 saturación de oxígeno. La incidencia y la profundidad de los episodios de desaturación de oxígeno después de la apnea son dependientes de las reservas de oxígeno pulmonar y el nivel de los niveles de saturación de oxígeno de referencia.³⁵ Muchos RN prematuros tienen volúmenes pulmonares bajos asociados con la enfermedad pulmonar residual y una pared torácica obediente, son vulnerables a caídas frecuentes y profundas en la saturación de oxígeno. El intervalo de tiempo para la determinación de la saturación media de oxígeno se puede ajustar y se suavizará la señal para disminuir el número de alarmas, aunque no detectará períodos cortos de desaturación de oxígeno.³⁶

Tratamiento

Muchas veces estímulos externos resultan suficientes para que el niño reinicie los movimientos respiratorios. Si no es así, se asiste la ventilación con oxígeno mediante ventilación con bolsa-válvula-mascarilla (resucitador manual).³⁷ Calidad de evidencia: moderada.

A menudo al aplicar la asistencia ventilatoria con resucitador manual se distiende el estómago con el peligro posterior de vómito y broncoaspiración, por lo que conviene vaciarlo a través de una sonda orogástrica y dejar al niño en ayuno mientras se realizan estas maniobras. Deben vigilarse con frecuencia los signos vitales por medios electrónicos (pulsoximetría), con el estetoscopio o bien observando el color de la piel, tono y reflejos.³⁸ Calidad de evidencia: alta.

Se promueven aquellas que la evitan a través de la estimulación cutánea y vestibular como hacerlo llorar con frecuencia, tocarlo, moverlo, pequeños golpecitos en el cuerpo; el uso de la estimulación a base de movimientos (colchón con agua en constante movimiento, etc.) no ha mostrado ser un tratamiento útil para prevenir la APNP.³⁷ Calidad de evidencia: baja.

La posición más aconsejable hasta el momento y con menos riesgo para dormir es la supina.³⁹⁻⁴¹ Calidad de la evidencia: baja.

Si no se descubre una causa específica, el diagnóstico es de APNP por inmadurez y el problema puede ceder con las medidas generales antes expuestas. Pero debido a que es muy frecuente que se vuelvan a presentar, es recomendable el uso de metilxantinas⁴² para su tratamiento (el citrato de cafeína).⁴³⁻⁴⁵ Calidad de la evidencia: alta Como primera elección con dosis de impregnación de 20 mg/k de peso (10 mg/k de cafeína base) intravenosa seguida de 5 mg/k/día (2.5 mg/k/día de cafeína base) antes que la teofilina, ya que tiene menos efectos adversos, su vida media es más amplia y sus niveles plasmáticos son más estables. Ambas tienen el mismo efecto terapéutico⁴⁵, el inconveniente es que en nuestro país es difícil conseguirla, por lo que ante esta situación se debe

escoger entonces como primera elección la teofilina antes de utilizar la presión positiva continua de la vías respiratorias (PPCVR).

Debe recordarse que las xantinas nunca se emplean para tratar la apnea asociada con una causa bien definida y sólo se reserva para neonatos en quienes se excluye una causa corregible de apnea. Los efectos secundarios con la teofilina son irritabilidad, insomnio, temblores, taquicardia y otras arritmias cardíacas, hipo o hipertensión, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómito, hematemesis, deshidratación albuminuria y convulsiones.⁴⁶

La presión positiva intermitente de las vías respiratorias (PPIVR) mediante puntas nasales puede ser un método útil ya que parece reducir la frecuencia de apneas en forma más efectiva que la PPCVR, solo que se requieren más estudios para valorar su eficacia y seguridad, antes de recomendarla como terapéutica estándar.⁴⁷ Calidad de la evidencia: alta

Otras terapias

Transfusión: La frecuencia y la gravedad de la apnea se incrementan en los prematuros que desarrollan anemia significativa en uno a dos meses de edad. Parece que la transfusión reduce la frecuencia de la apnea.⁴⁸

Plan de salida: la monitorización cardiorrespiratoria en casa no es necesario para los niños que permanecen libres de cualquier episodio de apnea, bradicardia o desaturación de oxígeno durante cinco a siete días, ya que el riesgo de un posterior evento de apnea con significación clínica es muy baja.⁴⁹ Sin embargo, si el prematuro está listo para la salida pero la apnea leve sigue siendo una preocupación, es incierto cuál es el enfoque óptimo. Muchos tienen bradicardia leve persistente y/o episodios de desaturación que son detectados por monitorización cardiorrespiratoria. Si la cafeína ha sido descontinuada hace poco, por lo general, se recomienda no dar de alta a menos que haya un período libre de eventos de siete (en lugar de cinco) días para permitir que la cafeína se elimine o llegue a niveles subterapéuticos bajos.⁵⁰

Referencias

1. Zuñiga M. Informe del evento de mortalidad perinatal y neonatal tardia, hasta el periodo epidemiológico 12 del año 2012. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012.
2. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr*. 2011 Sep;170(9):1097-105.
3. Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going?. *Pediatr Neurol*. 2009;40(3):189-96.
4. Stokowski LA. A primer on Apnea of prematurity. *Adv Neonatal Care*. 2005;5(3):155-70
5. Poets CF. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology?. *Sleep Med*. 2010;11(7):701-7.
6. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol*. 2011;31(5):302-10.
7. Martin RJ, Abu-Shawesh JM, Baird TM. Pathophysiologic mechanisms underlying apnea of prematurity. *NeoReviews*. 2002;3(4):e59-e65.
8. Darnall RA. The role of CO₂ and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;173(3):201-12.
9. Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. *Semin Neonatol*. 2004;9(3):205-11.
10. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Graves B, Haley MM. Evidence-based practices for the fetal to newborn transition. *J Midwifery Womens Health*. 2007;52(3):262-72.
11. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, Garcia-Sala F, Vina J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr*. 2003;142(3):240-6.
12. Gauda EB, McLemore GL, Tolosa J, Marston-Nelson J, Kwak D. Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea. *Semin Neonatol*. 2004;9(3):181-94.
13. Cardot V, Chardon K, Tourneux P, Micallef S, Stephan E, Leke A, et al. Ventilatory response to a hyperoxic test is related to the frequency of short apneic episodes in late preterm neonates. *Pediatr Res*. 2007;62(5):591-6.
14. Khan A, Qurashi M, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H. Measurement of the CO₂ apneic threshold in newborn infants: possible relevance for periodic breathing and apnea. *J Appl Physiol*. 2005; 98(4):1171-6.
15. Carlo WA, Martin RJ, DiFiore JM. Differences in CO₂ threshold of respiratory muscles in preterm infants. *J Appl Physiol*. 1988;65(6):2434-9.
16. Praud JP. Upper airway reflexes in response to gastric reflux. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(4):208-12.
17. Kelly BN, Huckabee ML, Jones RD, Frampton CM. Nutritive and non-nutritive swallowing apnea duration in term infants: implications for neural control mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;154(3):372-8.
18. Martin RJ, Abu-Shawesh JM, Baird TM. Apnoea of prematurity. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S377-82.
19. Dreshaj IA, Haxhiu MA, Martin RJ. Role of the medullary raphe nuclei in the respiratory response to CO₂. *Respir Physiol*. 1998;111(1):15-23.
20. Bloch-Salisbury E, Hall MH, Sharma P, Boyd T, Bednarek F, Paydarfar D. Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics*. 2010;126(4):e779-87.
21. Lehtonen L, Martin RJ. Ontogeny of sleep and awake states in relation to breathing in preterm infants. *Semin Neonatol*. 2004;9(3):229-38.
22. Gerhardt T, Bancalari E. Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing. *Pediatrics*. 1984;74(1):58-62.
23. Kamaluddeen M, Lodha A, Akierman A. Non-Rotavirus infection causing apnea in a neonate. *Indian J Pediatr*. 2009;76(10):1051-2.
24. Tourneux P, Cardot V, Museux N, Chardon K, Leke A, Telliez F, et al. Influence of thermal drive on central sleep apnea in the preterm neonate. *Sleep*. 2008;31(4):549-56.
25. Naik-Mathuria B, Chang S, Fitch ME, Westhoff J, Brandt ML, Ayres NA, et al. Patent ductus arteriosus ligation in neonates: preoperative predictors of poor postoperative outcomes. *J Pediatr Surg*. 2008;43(6):1100-5.
26. Tipnis NA, Tipnis SM. Controversies in the treatment of gastroesophageal reflux disease in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009;36(1):153-64.
27. Vialat R, Nau A. Effect of head posture on pediatric oropharyngeal structures: implications for airway management in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(3):396-9.
28. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68(9):1227-38.
29. Eichenwald EC, Zupancic JA, Mao WY, Richardson DK, McCormick MC, Escobar GJ. Variation in diagnosis of apnea in moderately preterm infants predicts length of stay. *Pediatrics*. 2011;127(1):e53-8.
30. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics*. 1997;100(3 Pt 1):354-9.
31. Hofstetter AO, Legnevall L, Herlenius E, Katz-Salamon M. Cardiorespiratory development in extremely preterm infants: vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):285-92.
32. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 2001;285(17):2199-207.
33. Baquero Latorre H. Apnea de la prematuréz. *PRECOP*. 2006;5(1):27-37.
34. Di Fiore JM, Arko MK, Miller MJ, Krauss A, Betkerur A, Zadell A, et al. Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies. *Pediatrics*. 2001;108(6):1304-8.
35. Di Fiore JM, Walsh M, Wrage L, Rich W, Finer N, Carlo WA, et al. Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia. *J Pediatr*. 2012;161(6):1047-52.
36. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, et al. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2010;157(1):69-73.
37. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation for treating apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000499.
38. Henderson-Smart DJ, Osborn DA. Kinesthetic stimulation for preventing apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000373.
39. Changing concepts of sudden infant death syndrome: implications for infant sleeping environment and sleep position. American Academy of Pediatrics. Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):650-6.
40. Jeffery HE, Megevand A, Page H. Why the prone position is a risk factor for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):263-9.
41. Keene DJ, Wimmer JE, Jr., Mathew OP. Does supine positioning increase apnea, bradycardia, and desaturation in preterm infants?. *J Perinatol*. 2000;20(1):17-20.
42. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000140.
43. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatr drugs*. 2001;3(1):61-79.
44. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy*. 2000;20(6):644-52.
45. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000273.
46. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Precautions concerning the use of theophylline. *Pediatrics*. 1992;89(4 Pt 2):781-3.
47. Hospital Británico. Departamento de Pediatría. Unidad Neonatal. Apnea del prematuro. *Archiv Pediatr Urug*. 2007;78:54-7.
48. Zagol K, Lake DE, Vergales B, Moorman ME, Paget-Brown A, Lee H, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr*. 2012;161(3):417-21 e1.
49. Lorch SA, Srinivasan L, Escobar GJ. Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants. *Pediatrics*. 2011;128(2):e366-73.
50. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):914-7.

DOPPLER TRANSCRANEAL EN PRE-ECLAMPSIA

Francisco Javier Vargas Malaver MD*

Resumen

La preeclampsia es una afección multisistémica durante el embarazo, con alta tasa de morbilidad y mortalidad en la madre y el hijo. Dentro del espectro de efectos está la alteración del flujo sanguíneo cerebral que en ocasiones se asocia con convulsiones (eclampsia). Se ha intentado encontrar un método diagnóstico para su detección temprana, iniciar la terapia oportuna y reducir los efectos negativos. El doppler transcraneal es un examen no invasivo, de bajo costo y seguro, que puede tener un valor diagnóstico. El objetivo del artículo es una revisión sobre la utilidad del doppler transcraneal y la preeclampsia. Se buscó en la base de datos PubMed con términos MeSh. Diferentes estudios revelan índices de resistencia y pulsatilidad disminuidos en el segundo trimestre del embarazo, los cuales pueden predecir la aparición de preeclampsia.

Palabras clave: preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, ultrasonografía doppler transcraneal, vasoespasm.

Abreviaturas: PRE-E, preeclampsia.

DOPPLER TRANSCRANEAL EN PRE-ECLAMPSIA

Abstract

Pre-eclampsia is a multisystem disorder of pregnancy associated with significant maternal and perinatal morbidity and mortality. Among the spectrum of effects are alterations in cerebral blood flow sometimes associated with convulsions (eclampsia). There is a need for a method for diagnosis and early detection of pre-eclampsia to allow timely intervention and reduce negative effects. Transcranial Doppler is a safe, non-invasive, low-cost method which may have a diagnostic value. The objective of this article is to conduct a review on the utility of transcranial Doppler and pre-eclampsia. The PubMed data base was reviewed using MeSh terms. Different studies reveal reduced resistance and pulsatility indices in the second trimester of pregnancy, which may predict the development of pre-eclampsia.

Key words: pre-eclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, transcranial Doppler ultrasonography, vasospasm

Introducción

La PRE-E se define como el aumento de la presión arterial ($\geq 140/90$ mm/Hg) después de la semana veinte de gestación, sin historia de elevación previa de la presión arterial, acompañada con frecuencia de proteinuria.^{1,2} La incidencia es de 2 a 7% en Norteamérica.³ El 70% de los casos de hipertensión en el embarazo están relacionados con PRE-E.⁴ Es una enfermedad que produce vasoespasmo generalizado con alteración principal en órganos como el cerebro, riñón, hígado y médula ósea; en donde la alteración del endotelio juega un papel principal.⁵⁻⁷

Algunos investigadores han sugerido que la disfunción endotelial en el síndrome PRE-E/eclampsia va a producir alteración de la cascada de la coagulación, vasoconstricción y coagulación intravascular que afecta todos los órganos del cuerpo, al igual que a los riñones, y es lo que va a producir la alteración de la hemodinámica cerebral con hipo e hiperperfusión cerebral, siendo esta última frecuente en la PRE-E severa.⁸⁻¹¹ Se han propuesto muchos exámenes paraclínicos que puedan predecir la aparición de PRE-E, pero como no se ha logrado encontrar uno de tamizaje que tenga utilidad para lograr este objetivo, es donde el doppler transcraneal puede ser una buena alternativa.¹² El objetivo principal de este artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura para identificar el papel del doppler transcraneal en la detección temprana de la PRE-E, en especial las alteraciones en la autorregulación cerebral que puedan medirse mediante este examen. Se realizó la búsqueda en la base de datos de PubMed utilizando los términos MeSh: *ultrasonography, doppler, transcranial pre-eclampsia*, con límites de tiempo (entre 1980 y 2013) en artículos en inglés y español. Se encontraron 43 artículos en total, de los cuales solo trece estaban relacionados con el tema.

Alteraciones del parénquima cerebral secundarias a la preeclampsia

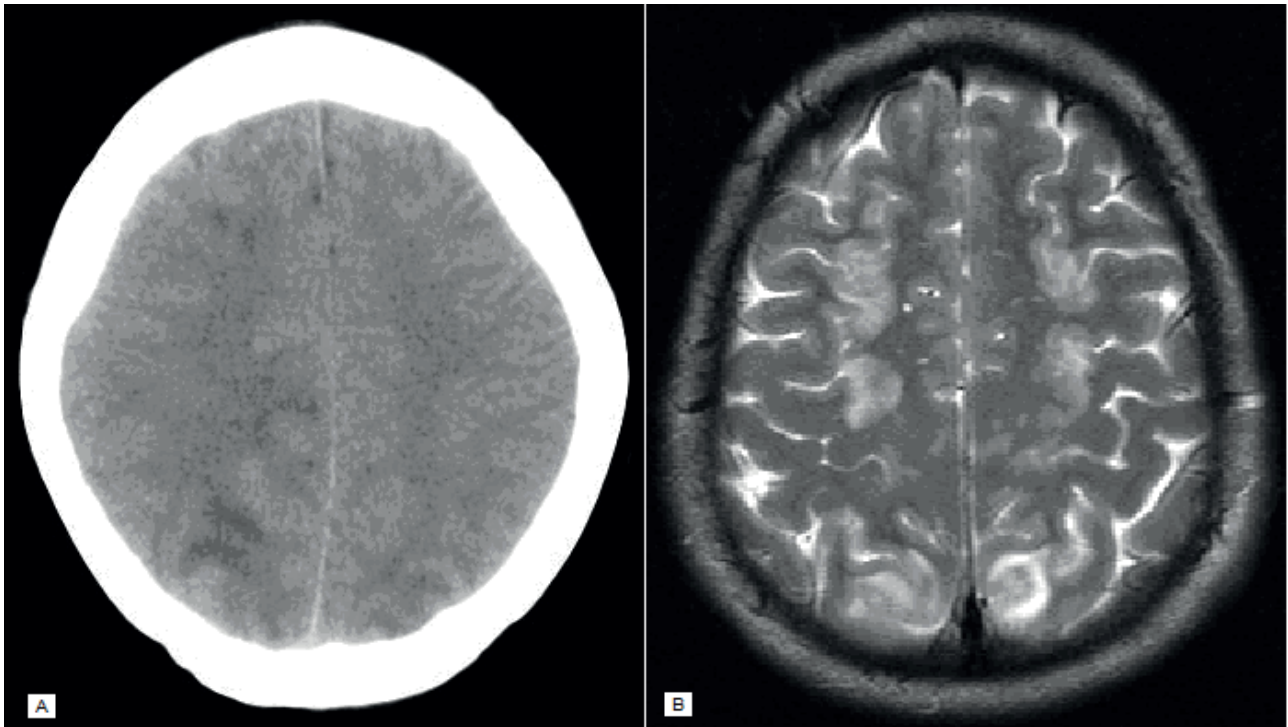
El tejido cerebral puede presentar edema, isquemia y hemorragia como complicaciones secundarias a la PRE-E, al igual que las convulsiones (eclampsia). Los

lóbulos parietal y occipital son muy susceptibles a la lesión isquémica o encefalopática.^{13,14} Estos cambios parenquimatosos se conocen como síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP), que tiene incidencia en la circulación posterior por lo cual se ven más afectados los lóbulos occipital y parietal en forma bilateral. Como su nombre lo indica, son cambios reversibles si se realiza un tratamiento temprano.¹⁵ Los hallazgos en la tomografía computarizada cerebral se presentan en un 50% de las pacientes, por lo regular hipodensidades transitorias de la sustancia blanca y de la corteza cerebral (**Figura 1A**); son menos frecuentes los infartos y la hemorragia.¹⁶ En la resonancia magnética cerebral en secuencias ponderadas en T2 se identifican hiperintensidades corticales y de la sustancia blanca subcortical relacionadas con edema (**Figura 1B**). En la angiografía se ha demostrado edema cerebral y vasoespasmo.¹⁷

Doppler transcraneal

El doppler transcraneal es un estudio que se realiza con un transductor de 2 MHz a través del cráneo con la finalidad de valorar los vasos intracraneos (arterias carótida interna, cerebral anterior, cerebral media, vertebral y basilar, entre otras). Para visualizarlos se utilizan diferentes ventanas como son la transtemporal, transorbitaria, suboccipital y submandibular; se realiza una exploración ecográfica en modo B y con doppler color, midiendo las velocidades sistólica máxima y telediastólica, así como los índices de resistencia y de pulsatilidad.^{18,19} Esta última es una propiedad muy importante del flujo, existiendo ondas del doppler de pulsatilidad baja, media y alta. Las arterias carótida interna, vertebrales, renales y celíacas tienen ondas de pulsatilidad baja, debido a que alimentan sistemas circulatorios de baja resistencia al flujo.^{20,21} Cuando se necesita realizar una medición cuantitativa se utilizan las fórmulas de Gosling (**Figura 2**) para el índice de pulsatilidad y de Purcelot (**Figura 3**) para el índice de resistencia.^{22,23}

Se han descrito múltiples usos del doppler transcraneal dentro de los cuales se incluyen: valoración del vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea, anemia de células falciformes, aterosclerosis de vasos



Figuras IA y B. Imágenes de una paciente con diagnóstico de eclampsia. La Figura IA es una tomografía computarizada de cráneo simple que muestra hipodensidades corticales y subcorticales en la región parietal en forma bilateral y simétrica. La Figura IB muestra una resonancia magnética cerebral potenciada en T2 donde se identifican hiperintensidades corticales y de la sustancia blanca subcortical. Cortesía del Dr. German Arango. Neurorradiólogo.

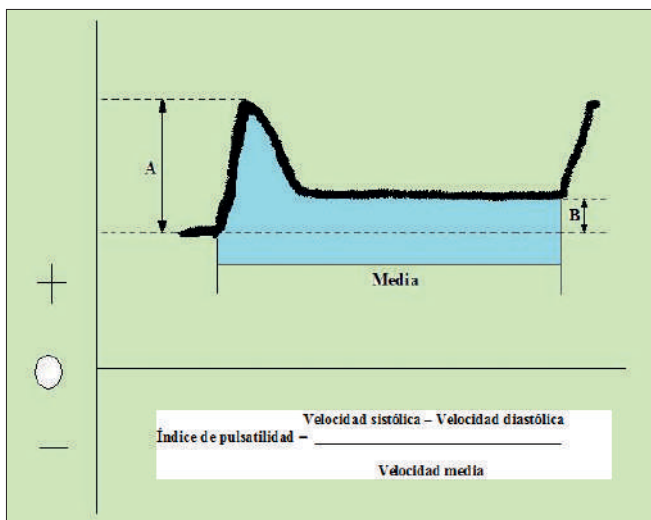


Figura 2. Formula de Gosling. La A representa a la velocidad sistólica y la B la telediastólica. Figura modificada del texto de Zwuebel's Doppler General, Introducción a la ultrasonografía vascular, William J. Zwiebel, John S. Pellerito, Marbán, Elsevier 2008 paginas 59-85 y paginas 201-222.

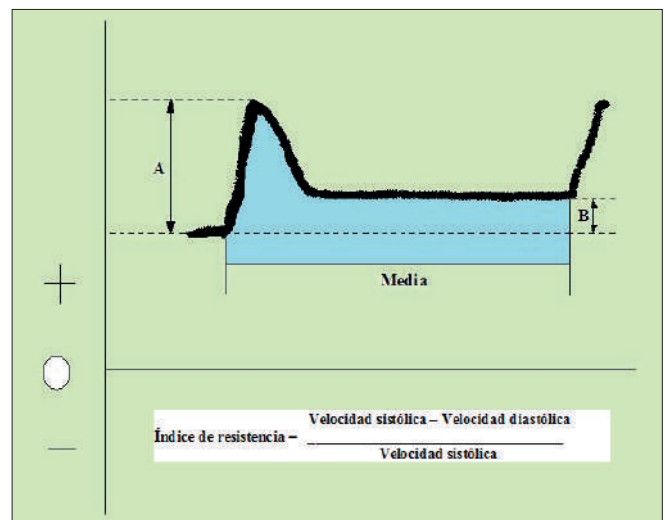


Figura 3. Formula de Purcelot. La A representa la velocidad sistólica y la B la telediastólica. Figura modificada del texto de Zwuebel's Doppler General, Introducción a la ultrasonografía vascular, William J. Zwiebel, John S. Pellerito, Marbán, Elsevier 2008 paginas 59-85 y paginas 201-222.

intracraneales, enfermedad cerebro vascular, trauma craneoencefálico, muerte cerebral, enfermedad arterial carotídea, monitorización transcraneal intraoperatoria, malformaciones arteriovenosas y por supuesto preeclampsia.¹⁸

Estado hemodinámico y flujo sanguíneo cerebral en el embarazo normal

Durante el embarazo hay aumento de la poscarga y del volumen plasmático hasta en 40%, alcanzando la semana veinte de gestación con una disminución de la resistencia vascular periférica.²⁴ Estos hallazgos están en relación con otros en los cuales hay un estado hiperdinámico materno, con aumento de la poscarga cardíaca y resistencia periférica reducida en etapas tempranas del embarazo.²⁵⁻²⁷ Se ha demostrado que hay un aumento fisiológico del flujo sanguíneo cerebral en el primer trimestre del embarazo por encima del 25% y que este se reduce poco a poco según va avanzando el embarazo, pero en el tercer trimestre sigue siendo 15% mayor que el de mujeres normales no embarazadas.²⁸⁻³⁰ Inclusive en un estudio se ha determinado que el flujo sanguíneo cerebral puede elevarse hasta el 52% del nivel basal durante el embarazo normal.³¹ Bajo condiciones de normalidad hay un sistema de autorregulación que permite que el flujo sanguíneo cerebral no se altere a pesar que ocurra variación de la presión sanguínea sistémica.³²

Belford y colaboradores identificaron disminución fisiológica de la velocidad sistólica y media de la arteria cerebral en forma lineal durante el embarazo normal, desde la semana doce hasta la cuarenta, al igual que los índices de pulsatilidad y resistencia, mientras la velocidad diastólica no se modificaba en forma importante. Los intervalos de la velocidad sistólica se encontraban entre 80 y 112 cm/seg, los de la velocidad media de 57 a 81 cm/seg y los de la diastólica 39 a 47 cm/seg. Williams y colaboradores encontraron que la velocidad sistólica de la arteria cerebral media permanecía constante durante los primeros dos trimestres (71 ± 22 cm/seg), con disminución entre las semanas 29 y 36 de gestación (62 ± 17 cm/seg), mientras la velocidad diastólica no tuvo una variación importante.²⁹

Pelle y colaboradores encontraron un pico del índice de pulsatilidad en la mitad del embarazo con incremento constante entre las 8 y las 29 semanas de gestación, con velocidad diastólica sin cambios importantes y con un pico de velocidad sistólica a las 15 semanas de embarazo en la arteria cerebral media.²⁴

Flujo sanguíneo cerebral en la preeclampsia

En la PRE-E hay aumento del flujo sanguíneo cerebral posiblemente secundario a vasoconstricción de las arterias basales con vasodilatación de las arteriolas distales e incremento de la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media, por lo cual se ha propuesto la hipótesis que hay una alteración en la autorregulación cerebrovascular en mujeres con PRE-E.³²⁻³⁸ Sherman y colaboradores encontraron aumento de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media en PRE-E en comparación con mujeres embarazadas sanas, pero con velocidades similares en mujeres no embarazadas.³⁹ Los cambios en el tono vascular van a afectar la presión de perfusión cerebral por alteración en la presión de cierre de las arteriolas cerebrales.⁴⁰ Williams y Wilson describieron aumento de la presión de perfusión cerebral en mujeres embarazadas y leve aumento en PRE-E, en comparación con las no embarazadas.⁴¹

La hipercapnia produce vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo cerebral en individuos normales. Shlomit Riskin-Mashiah y col. identificaron que en PRE-E no hay aumento del flujo sanguíneo cerebral al administrar CO₂ inhalado. Se piensa que esta respuesta se debe a que los vasos sanguíneos cerebrales se encuentran en vasoconstricción protectora, lo que limita los efectos producidos por el aumento de la presión de perfusión cerebral y daño a la microvasculatura cerebral.⁴ Con estos mecanismos se evita el incremento del flujo sanguíneo cerebral y la sobreperfusión, pero la presión llega a aumentar tanto que lesiona el músculo liso de la pared arterial y se produce vasodilatación segmentaria con lo que aumenta el flujo sanguíneo cerebral y se produce edema cerebral.^{11,42-44} Otros autores consideran que es debido a una alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, donde

hay vasoespasmo que produce isquemia y necrosis de las arterias con disrupción de la barrera hematoencefálica lo que genera edema cerebral.⁴⁵⁻⁴⁷ Se piensa que la sobreperfusión en algunos casos puede activar focos epileptogénicos en el parénquima cerebral y eso genera una convulsión generalizada.¹²

Predicción de la aparición de PRE-E en el segundo trimestre del embarazo

Riskin-Mashiah y col. demostraron índices de resistencia y de pulsatilidad bajos en la arteria cerebral media entre las semanas 19 a 28 en quienes después presentaron PRE-E. Valores de índice de resistencia menores a 0.52 en la arteria cerebral media en el segundo trimestre del embarazo tiene una sensibilidad de 80 % y especificidad de 75% para predecir PRE-E, con valor predictivo positivo y negativo de 62% y de 88%.⁴⁸

El estudio de Belfort y col. sugiere que los índices bajos de resistencia en la arteria cerebral media medidos con doppler transcraneal puede predecir la aparición posterior de PRE-E en población étnica homogénea (caucásicos) de bajo riesgo. Se encontraron que valores por debajo de 0.51 de índice de resistencia y de 0.81 de índice de pulsatilidad son útiles para predecir la aparición de la PRE-E, con sensibilidad de 86% y especificidad de 93%. No está clara la aplicabilidad del doppler transcraneal como tamizaje en el primer trimestre del embarazo, pero en teoría durante este periodo se presenta vasodilatación generalizada con disminución de los índices de resistencia en pacientes que van a presentar PRE-E. Al poder predecir su futura aparición se pueden administrar medicamentos profilácticos como ácido acetil salicílico o donadores de óxido nítrico.⁴⁹

Comportamiento del doppler transcraneal en el tercer trimestre con PRE-E

En un estudio de 40 embarazadas, 20 de las cuales presentaron PRE-E, se les realizó doppler transcraneal el cual demostraba aumento de los índices de resistencia

entre las semanas 28 a 32.⁵⁰ Williams y col. identificaron alargamiento del tiempo de duración de la onda sistólica en el doppler transcraneal en preeclampsia del tercer trimestre.⁵¹ Shlomit Riskin-Mashiah demostró aumento de la presión de perfusión cerebral (90.4 vs 61.9 mm Hg) en PRE-E, con disminución de los índices de resistencia (0.46 vs 0.51) y de pulsatilidad (0.64 vs 0.76) comparados con embarazadas sanas.¹¹

En un estudio realizado por Michael Belfort y col. se identificó aumento de la presión de perfusión cerebral en pacientes con hipertensión arterial y PRE-E sobreagregada en comparación con mujeres con hipertensión arterial, sin encontrar cambios en los índices de resistencia ni de pulsatilidad. Esto apoya la teoría de la sobreperfusión en la fisiopatología de la PRE-E/eclampsia.¹²

Síndrome HELLP

El síndrome HELLP se caracteriza por hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y disminución del número de plaquetas.⁵² Williams y Wilson encontraron aumento de las velocidades de flujo de la arteria cerebral media en PRE-E y eclampsia, sin identificar diferencia significativa en la velocidad media de la arteria cerebral media entre pacientes con síndrome HELLP y con PRE-E.⁵³ En un estudio se demostró que las pacientes con eclampsia tienen mayor flujo sanguíneo cerebral que aquellas con PRE-E.⁵⁴

Sulfato de magnesio

Belfort y Moise describieron que cuando se utiliza sulfato de magnesio en PRE-E hay disminución del índice de pulsatilidad. Se cree que este medicamento produce vasodilatación intracraneal de los de pequeño tamaño distantes a la arteria cerebral media.⁵⁵ Estos hallazgos fueron corroborados por Naidu que también encontró disminución de los índices de pulsatilidad cuando se usa sulfato de magnesio en PRE-E.⁵⁶

Conclusiones

La PRE-E es una enfermedad devastadora que aumenta la morbilidad y mortalidad materna y se asocia

con retardo del crecimiento intrauterino, por lo que su diagnóstico temprano tiene una importancia radical. Es donde el doppler transcraneal se puede usar como una herramienta que tiene mucha utilidad, sobre todo para predecir su aparición y poder realizar intervenciones terapéuticas a tiempo y un mejor control de las maternas. Faltan estudios del uso del doppler transcraneal en el primer trimestre del embarazo para determinar si tiene algún papel en el diagnóstico temprano de la PRE-E.

Referencias

- Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2317-24.
- Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;78(3 Pt 1):451-61.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):181-92.
- Williams K, Galerneau F. Maternal transcranial Doppler in pre-eclampsia and eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(5):507-13.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
- ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219--January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;53(2):175-83.
- Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(3 Pt 1):523-9.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(5):1200-4.
- Kublickas M, Lunell NO, Nisell H, Westgren M. Maternal renal artery blood flow velocimetry in normal and hypertensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(8):715-9.
- Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner M, Nisell H. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(7):586-91.
- Riskin-Mashiah S, Saade GR, Herd JA. Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov; 98(5 Pt 1):827-32.
- Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC, Varner MA, Grunewald C, Nisell H, et al. Pregnant women with chronic hypertension and superimposed pre-eclampsia have high cerebral perfusion pressure. *BJOG*. 2001; 108(11):1141-7
- Horn EH, Filshie M, Kerslake RW, Jaspán T, Worthington BS, Rubin PC. Widespread cerebral ischaemia treated with nimodipine in a patient with eclampsia. *Br Med J*. 1990;301(6755):794.
- Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Mar; 51(3):416-21.
- Fredriksson K, Lindvall O, Ingemarsson I, Astedt B, Cronqvist S, Holtås S. Repeated cranial computed tomographic and magnetic resonance imaging scans in two cases of eclampsia. *Stroke*. 1989;20(4):547-53.
- Osborn AG. *Osborn's brain : imaging, pathology, and anatomy*. 1st ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys; 2004.
- Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke*. 1988; 19(3):326-9.
- Schatlo B, Pluta RM. Clinical applications of transcranial Doppler sonography. *Rev Recent Clin Trials*. 2007;2(1):49-57.
- Zwiebel WJ. *Zwiebel's Doppler general: introducción a la ultrasonografía vascular*. Madrid: Marbán, Elsevier; 2008.
- Wells PN, Skidmore R. Doppler developments in the last quinquennium. *Ultrasound Med Biol*. 1985;11(4):613-23.
- Taylor KJ, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology*. 1990;174(2):297-307.
- Gosling RG. Doppler ultrasound assessment of occlusive arterial disease. *Practitioner*. 1978;220(1318):599-609.
- Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P, editor. *Velocimetrie Ultrasonore Doppler*. Paris: INSERM; 1974. p. 780-5.
- Lindqvist PG, Marsál K, Pirhonen JP. Maternal cerebral Doppler velocimetry before, during, and after a normal pregnancy: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006; 85(11):1299-303.
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1061-9.
- Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;94(6):978-84.
- Spaanderman ME, Meertens M, van Bussel M, Ekharth TH, Peeters LL. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(5):H1585-8.
- Ikeda T, Ikenoue T, Mori N, Nagamachi S, Jinouchi S, Futami S, et al. Effect of early pregnancy on maternal regional cerebral blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Apr; 168(4):1303-8.
- Williams K, Wilson S. Maternal middle cerebral artery blood flow velocity variation with gestational age. *Obstet Gynecol*. 1994;84(3):445-8.
- Ikeda T, Mori N. Assessment of cerebral hemodynamics in pregnant women by internal carotid artery pulsed Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(2):494-8.
- Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC Jr, Saade GR, Dildy GA, Grunewald C, et al. Changes in flow velocity, resistance indices, and cerebral perfusion pressure in the maternal middle cerebral artery distribution during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Feb; 80(2): p. 104-12
- Ringelstein EB, Otis SM. Physiological testing of vasomotor reserve. In: Newell DW, Aaslid R, editors. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press; 1992. p. 83-100
- Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB Jr, Jordan K, Cousins LM, Hasso AN, et al. Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology*. 1987 Sep; 37(9):1555-7.
- Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, Hasso AN, Thompson JR. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology*. 1988; 30(1):59-64.
- Zatik J, Aranyosi J, Settakis G, Páll D, Tóth Z, Limburg M, et al. Breath holding test in preeclampsia: lack of evidence for altered cerebral vascular reactivity. *Int J Obstet Anesth*. 2002;11(3):160-3.
- Demarin V, Rundek T, Hodek B. Maternal cerebral circulation in normal and abnormal pregnancies. In: T R, editor. *Scand Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Aug;76(7):619-24.
- Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
- Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):166-72.
- Sherman RW, Bowie RA, Henfrey MM, Mahajan RP, Bogod D. Cerebral haemodynamics in pregnancy and pre-eclampsia as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *Br J Anaesth*. 2002;89(5):687-92.
- Belfort MA, Saade GR, Yared M, Grunewald C, Herd JA, Varner MA, et al. Change in estimated cerebral perfusion pressure after treatment with nimodipine.

- ine or magnesium sulfate in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(2):402-7.
41. Williams KP, Wilson S. Variation in cerebral perfusion pressure with different hypertensive states in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Nov; 179(5):1200-3.
 42. Hauser RA, Lacey DM, Knight MR. Hypertensive encephalopathy. Magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol.* 1988 Oct; 45(10):1078-83.
 43. Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology.* 1978; 28(9 Pt 1):928-39.
 44. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke.* 1984;15(3):413-6.
 45. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):601-7.
 46. Redman CW. Eclampsia still kills. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988 Apr 30; 296(6631):1209-10.
 47. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74.
 48. Riskin-Mashiah S, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Transcranial doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1667-72.
 49. Belfort M, Van Veen T, White GL, Kofford S, Allred J, Postma I, et al. Low maternal middle cerebral artery Doppler resistance indices can predict future development of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):406-11.
 50. Zunker P, Happe S, Georgiadis AL, Louwen F, Georgiadis D, Ringelstein EB. Maternal cerebral hemodynamics in pregnancy-related hypertension. A prospective transcranial Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Aug; 16(2):179-87.
 51. Williams KP, Moutquin JM. Do maternal cerebral vascular changes assessed by transcranial Doppler antedate pre-eclampsia?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(3):254-6.
 52. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(6 Pt 1):1500-9; discussion 9-13.
 53. Williams KP, Wilson S. Maternal middle cerebral artery velocity changes in HELLP syndrome versus pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Mar; 11(3):195-8.
 54. Williams KP, Wilson S. Maternal cerebral blood flow changes associated with eclampsia. *Am J Perinatol.* 1995;12(3):189-91.
 55. Belfort MA, Moise KJ Jr. Effect of magnesium sulfate on maternal brain flow in pre-eclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Sep; 167(3):661-6.
 56. Naidu S, Payne AJ, Moodley J, Hoffmann M, Gouws E. Randomized study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Feb; 103(2):111-6.



HISTEROSCOPIA OFICIAL: ESTADO DEL ARTE Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Néstor Wandurraga MD*, Henry Octavio Rodríguez MD**, Ángel David Miranda MD***, Carlos Giovanni Castro MD***, Rodrigo Ernesto Rodríguez MD**

Resumen

Objetivo: describir el estado del arte de la histeroscopia oficial y revisar la evidencia en relación con la aceptación, tolerancia y beneficios. **Metodología:** búsqueda en las bases de datos PUBMED, COCHRANE, LILACS utilizando los términos *Office Hysteroscopy* en inglés y español publicados en los últimos diez años, que estuvieran disponibles en texto completo, además se buscó en la base de datos EMBASE con límites adicionales de metanálisis o revisión sistemática. Se incluyeron algunas guías de manejo y otros artículos relevantes a partir de las referencias bibliográficas de las búsquedas iniciales. **Conclusiones:** se considera un procedimiento eficaz para el diagnóstico y tratamiento de la patología intrauterina, es mínimamente invasiva y de alto grado de seguridad con una técnica adecuada. Ha sido aceptada y bien tolerada por las pacientes, incluso sin requerir anestesia.

Palabras clave: patología intrauterina, histeroscopia oficial, pacientes ambulatorios.

Abreviaturas: HUA, hemorragia uterina anormal; HO, histeroscopia oficial.

HISTEROSCOPIA OFICIAL

Abstract

Objective: to describe the state-of-the-art and review the evidence for acceptance, tolerance and benefits of office hysteroscopy. **Methodology:** a search in PUBMED, COCHRANE, LILACS data bases using the terms Office Hysteroscopy in English and Spanish, published in the last 10 years, available in full text. Additionally, a search in EMBASE data bases with additional limitations of meta-analysis or systematic review. Some management guidelines and other relevant articles from the bibliographic references of the initial searches were included. **Conclusions:** it is considered an efficient procedure used to diagnose and treat intrauterine pathology. It is a minimally invasive and very safe intervention when performed using an adequate technique. It has been accepted and well tolerated by patients, even when no anesthesia is required.

Key words: intrauterine pathology, office hysteroscopy, outpatients

Fecha recibido: mayo 23 de 2014 - Fecha aceptado: agosto 11 de 2014

* Residente de segunda especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Instructor Asistente Cirugía Endoscópica Ginecológica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

*** Profesor Asistente de Cirugía Endoscópica Ginecológica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La hemorragia uterina anormal (HUA) es uno de los problemas de salud que más enfrentan las mujeres, pudiendo afectar alrededor del 20% en la edad reproductiva, considerándola responsable de casi dos tercios de todas las histerectomías.¹ La HUA hasta hace muy poco había sido estudiada mediante dilatación y curetaje, sin embargo existe una tendencia hacia el uso de técnicas mínimamente invasivas como ecografía, biopsia endometrial ambulatoria e histeroscopia, siendo esta última de especial relevancia por cuanto nos permite ver y tratar patologías endocervicales y endometriales², sobre todo las que guardan relación con la primera parte del acrónimo PALM-COEIN. Este resume las posibles causas de HUA en mujeres no gravídas en edad reproductiva, del sistema de clasificación desarrollado hace poco por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, en donde las causas estructurales que se pueden observar con técnicas de imagen y/o por histopatología están en PALM (*Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy & hyperplasia*) y las causas no estructurales relacionadas con entidades no definidas por estudios de formación de imagen o por la histopatología corresponden a COEIN (*Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, Not yet classified*).³ Los hallazgos histeroscópicos anormales incluyen alteraciones de los vasos o capilares sanguíneos, pólipos, leiomiomas submucosos, sinequias intrauterinas, cuerpos extraños, productos de la concepción retenidos y anomalías del desarrollo mülleriano entre otros.²

La histeroscopia puede ser diagnóstica o quirúrgica; la primera permite visualizar el canal cervical, la cavidad endometrial y el ostium de las trompas de Falopio. En caso que se requiera puede ser quirúrgica, utilizando finos instrumentos de disección y corte mecánico, así como instrumentos para electrocirugía o de rayos láser.² Las complicaciones más frecuentes son hemorragia, perforación uterina y laceración cervical.^{1,2} Las perforaciones uterinas en la línea media rara vez producen morbilidad significativa, salvo en los casos en que se utilice electrocirugía o laser; las laterales en cambio pueden ocasionar hematomas retroperitoneales y las perforaciones cervicales pueden dar lugar

a hemorragias significativas. La laparoscopia es útil para descartar una eventual lesión intestinal o daño de la vejiga, así como para determinar su extensión.² Teniendo en cuenta que la HO en nuestro medio aún no ha sido plenamente aceptada ni se realiza de manera masiva, la presente investigación pretende definir el estado del arte y evaluar lo descrito en cuanto a las ventajas que pudiese tener como método que permite establecer un diagnóstico visual y la toma simultánea de biopsia dirigida a menores costos.

Métodos

Se realizaron búsquedas de la literatura en las bases de datos *PUBMED*, *COCHRANE* y *LILACS* utilizando los términos *Office hysteroscopy*, limitando la búsqueda al idioma inglés y en tiempo a los últimos diez años, que estuvieran disponibles en texto completo. Además se buscó en la base de datos *EMBASE* con límites adicionales de metanálisis o revisión sistemática. Se incluyeron algunas guías de manejo y otros artículos relevantes obtenidos a partir de las referencias bibliográficas de las búsquedas iniciales. En total fueron seleccionados 46 artículos de los cuales seis eran revisiones sistemáticas o metanálisis, 14 ensayos clínicos aleatorios (ECA), un estudio de cohorte prospectiva, 14 estudios observacionales descriptivos, 3 guías de manejo y 8 revisiones no sistemáticas.

Generalidades y recomendaciones técnicas

La historia y el desarrollo de la histeroscopia data desde hace más de dos siglos. Los intentos de hacerla consistieron en instrumentos que podrían ser insertados dentro del útero y tratar de reflejar la luz externa para visualización de la cavidad.⁴ Bozzini (1773-1809), médico alemán ideó el instrumento que consistía en un tubo hueco equipado con un espejo cóncavo que transmitía la luz de una vela, permitiendo de este modo la visualización de algunas cavidades del cuerpo como la bucal, nasal, las orejas, la vagina, el cérvix uterino y el útero, así como la uretra, la vejiga urinaria y el recto.⁴ A Pantaleoni se le atribuye haber realizado la primera intervención quirúrgica por histeroscopia

en 1869 en una mujer posmenopáusica con HUA hallando pólipos dentro del útero, los cuales cauterizó con nitrato de plata bajo visión. Nitze en 1879 desarrolló un sistema de cistoscopia por medio de un asa de platino incandescente que permitía la iluminación distal.⁴ Pasaron alrededor de 100 años para ver el desarrollo y evolución de la histeroscopia favorecida por avances técnicos de diseño de los sistemas ópticos, que permiten una mejor observación de la cavidad uterina.⁵ T. Mohri en 1964 mediante la introducción de la fibra óptica y de histeroscopios flexibles logró la visualización intrauterina de los embarazos iniciales.⁴ Hoy en día hay modelos flexibles y rígidos, de flujo continuo con dos canales para permitir que el medio de distensión fluya hacia la cavidad uterina mientras que el fluido de desecho sale por otro ducto para ser recopilado a través de un sistema extractor, además de un canal operatorio para la toma de biopsia endometrial o cirugía intrauterina.^{2,6}

Como medios de distensión se han usado líquidos y gaseosos. En una revisión sistemática no se encontraron diferencias estadísticas significativas en las puntuaciones de dolor cuando se utilizaron dióxido de carbono o solución salina normal.⁷ Sin embargo en el meta-análisis de Craciunas se analizaron sistemáticamente diez ECA con 1.839 mujeres (905 en el grupo de CO₂, 934 en el grupo de SSN), encontrándose que con el primero se presentaba más dolor y efectos secundarios, y por tanto menos satisfacción por las pacientes, además de una baja calidad visual durante el examen y una alta duración de la intervención quirúrgica.⁸ Se ha recomendado cuantificar los líquidos infundidos y drenados con el fin de estimar el déficit, siendo el límite máximo aceptado de 2.500 ml para pacientes sanos, siempre y cuando se utilicen soluciones isotónicas, mientras que en edad avanzada o con condiciones comórbidas, se acepta un máximo de 750 ml de déficit.⁹ En caso de utilizar soluciones hipotónicas como la glicina al 1,5%, se ha recomendado un límite de déficit de fluidos de 1.000 cc para pacientes sanas.⁹ La aplicación preoperatoria de dilatadores osmóticos como la laminaria o el pre-tratamiento con misoprostol se han descrito para facilitar la dilatación cervical, disminuir las dificultades en la entrada y minimizar el dolor.¹⁰ También se ha reportado el empleo

de otros fármacos como el mifepristone, el cual no ha mostrado una verdadera utilidad.¹¹ Los diferentes estudios han producido resultados contradictorios en cuanto al real beneficio del misoprostol sobre la dilatación cervical y/o el dolor durante el procedimiento.¹⁰⁻¹⁴ Cooper y col. en su revisión sistemática concluyen que no hay evidencia para recomendar la administración sistemática de mifepristone o misoprostol antes de la histeroscopia ambulatoria y que la preparación cervical con prostaglandinas vaginales solo debería considerarse en mujeres posmenopáusicas cuando se utilicen sistemas histeroscópicos mayores de 5 mm de diámetro.¹²

En mujeres premenopáusicas con ciclos menstruales regulares, el momento ideal para la histeroscopia diagnóstica es durante la fase folicular temprana, inmediatamente después de la menstruación debido a que durante la fase secretora del ciclo el endometrio es grueso y podría imitar pólipos.²

La histeroscopia oficial

Es factible gracias al menor diámetro de los telescopios, mejores protocolos de analgesia y menor costo comparada con los procedimientos de quirófano.^{6,15} Con un abordaje vaginal se ha descrito buena tolerancia, seguridad y con bajo riesgo de complicaciones a corto y largo plazo.¹⁶ Según el estudio de van Dongen H, la histeroscopia de consultorio fue preferida más que la histerosonografía a pesar de que esta última resultara menos dolorosa.¹⁷ Con un abordaje vaginal (sin espéculo ni tenáculo) se ha descrito mejor tolerancia que el abordaje tradicional pinzando el cérvix¹⁸, pudiéndose realizar incluso procedimientos de esterilización tubárica histeroscópica en menos de diez minutos de manera ambulatoria en un consultorio y sin anestesia general, de manera más sencilla que la ligadura de trompas por laparoscopia.¹⁹ Esta vía vaginal propuesta por Bettocchi consiste en un acceso directo a través de la vagina conocida como abordaje por vaginoscopia, sin requerir espéculo vaginal ni tenáculo para tracción del cérvix, evitando así el dolor provocado por la excesiva manipulación de la paciente.⁵ Como norma no se requiere profilaxis antibiótica para la HO ambulatoria y no suele recomendarse.^{20,21} Antes

de realizar la histeroscopia el cirujano debe realizar el examen pélvico para determinar la posición uterina. Para ello solo se requiere el histeroscopio con una funda exterior menor de 5 mm de diámetro, un sistema de infusión del medio de distensión y una fuente de luz.² Filiz y col. demostraron superioridad de la HO frente a la convencional (de quirófano) en cuanto a mejor nivel de satisfacción y un costo 3,6 veces menor, por lo cual lo califican como un procedimiento seguro y satisfactorio para la paciente, que proporciona una opción rápida de ver y tratar a bajo costo, de manera ambulatoria y sin necesidad de anestesia general, por lo cual la recomiendan como primera línea diagnóstica y con la opción de ser terapéutica.¹⁵

Indicaciones: la HO está indicada en el estudio de HUA, que puede estar causada por pólipos endometriales o miomas submucosos, por anomalías en estudios de imagen como el ultrasonido transvaginal o la histerosalpingografía, ante la sospecha de tabiques uterinos o lesiones focalizadas y dispositivos intrauterinos (DIU) perdidos y detectados por ultrasonido o rayos X. En el consultorio también se pueden realizar intervenciones quirúrgicas menores como la toma de biopsias dirigidas, extracción de DIU, lisis de adherencias y resección de pequeños pólipos menores de 2 cm y/o miomas submucosos menores de 3 cm.²²

Una de las indicaciones de la HO es la extracción de cuerpos extraños o dispositivos intrauterinos, que puede ser realizada con facilidad en el consultorio disponiendo para ello de un histeroscopio con camisa de flujo continuo y canal operatorio, una fuente de luz adecuada y suero fisiológico para distender la cavidad endometrial. No se requiere preparación previa, dilatación cervical, ni anestesia.²²

Las principales barreras para el éxito son dolor, estenosis cervical y mala visualización del cuello uterino, por lo cual es muy importante la adecuada selección de la paciente y el asesoramiento preoperatorio de la misma, evitándose en la medida de lo posible cuando hay comorbilidades, alto nivel de ansiedad, limitaciones en la movilidad o patología uterina significativa que requiera procedimientos quirúrgicos complejos.² Cuando hay historia personal de dismenorrea severa

parece existir una menor tolerancia al dolor durante la HO, por lo que algunos recomiendan el uso de analgesia preventiva para su realización.²³ La administración oral o intravaginal previa de misoprostol^{10,14}, de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)²⁴ o ansiolíticos, el bloqueo anestésico paracervical²⁵, la utilización de histeroscopios delgados (menores de 5 mm de diámetro) o flexibles y personal auxiliar con adecuado entrenamiento, puede facilitar el procedimiento.^{2,10} Sharma y col. compararon el uso preoperatorio de un antiespasmódico conocido como drotaverina combinado con ácido mefenámico por vía oral, versus bloqueo paracervical o la sedación con diazepam por vía intravenosa, encontrando mejor tolerancia al dolor usando antiespasmódico combinado con el AINE que con el bloqueo paracervical o la sedación con la benzodiacepina.²⁴ Los resultados de disminución del dolor con el uso preoperatorio de lidocaina en gel son contradictorios.^{26,27} En el metaanálisis de Ahmad hay evidencia del beneficio en el uso de anestésicos locales y concluyen que pueden considerarse al realizar la histeroscopia en mujeres después de la menopausia para reducir la tasa de fracaso debido al dolor.²⁸ Bastu y col. realizaron un estudio doble ciego, aleatorio y controlado con sesenta mujeres infértiles que requerían HO, demostrando que con el misoprostol preoperatorio se lograba una entrada cervical más fácil, breve duración del procedimiento y menor dolor, aunque el aumento de la dosis de misoprostol de 200 mcg a 400 mcg no mejoró el efecto de la dilatación cervical.¹⁰ Otro estudio similar reveló la superioridad del misoprostol frente a la lidocaína en spray para el manejo del dolor,¹⁴ pero la revisión sistemática de Cooper no probó beneficios que apoyen el uso de mifepristone o misoprostol antes de la histeroscopia ambulatoria, reservándose el uso de prostaglandinas vaginales para las mujeres posmenopáusicas cuando el uso de sistemas histeroscópicos es >5 mm de diámetro.¹² Shahid y col. en un estudio doble ciego aleatorio y controlado, evaluaron el nivel de presión de distensión de la cavidad uterina que permitiese una óptima visualización sin incrementar significativamente el dolor, encontrando que la visibilidad era de inferior calidad con 40 mm Hg en comparación con presiones entre 70 y 100 mm Hg ($p < 0,05$), mientras que las calificaciones de dolor no difieren en forma significativa con las diferentes

opciones de presión utilizados en este estudio.²⁹ El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras recomienda que la presión de distensión de la cavidad uterina debe ser la más baja necesaria para distender la cavidad uterina que permita una adecuada visualización, idealmente por debajo de la presión arterial media.²

Camanni y col. compararon el ultrasonido 3D para el cálculo de la puntuación de Lasmar que pronostica la resecabilidad de los miomas submucosos con la HO, encontrando una alta concordancia, aunque el tamaño de muestra fue solo de 34 pacientes.³⁰

Utilidad en medicina reproductiva: Guven y col. la emplearon para la evaluación de los leiomiomas intramurales en relación con el éxito de la transferencia embrionaria, encontrando que la tasa de embarazo clínico fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con leiomiomas, aunque estos no deformaran la cavidad endometrial y por lo tanto recomiendan la miomectomía en estas pacientes.³¹ Se ha propuesto la HO antes del inicio de la FIV/ICSI³²⁻³⁴ y como parte de los exámenes de primera línea en infértiles³⁵ sin importar la edad, con el objetivo de diagnosticar anomalías intrauterinas menores no vistas con la ecografía transvaginal.³⁴⁻³⁸ La sensibilidad de la histeroscopia diagnóstica es significativamente mayor que la histerosalpingografía (HSG) para la identificación de lesiones intrauterinas no vistas por otros medios diagnósticos, que pueden poner en peligro el éxito de un tratamiento de fertilidad.³⁴ En el meta-análisis de El-Touky con resultados de cinco estudios mostró beneficios en cuanto a mejor tasa de embarazos en el ciclo de FIV posterior a la HO ambulatoria³⁹, lo cual también fue corroborado en el metaanálisis de Pundir.⁴⁰ Se ha descrito también el uso de este examen para pacientes con más de dos abortos involuntarios, hallándose una alta prevalencia de alteraciones de la cavidad endometrial⁴¹, y para el diagnóstico y tratamiento de la metaplasia ósea endometrial asociada con infertilidad, considerándose como el estándar de oro para el diagnóstico y tratamiento de esta patología.⁴²

Por norma general no debería realizarse histeroscopia en pacientes con estadios avanzados de cáncer en-

dometrial por el riesgo de diseminación de células tumorales, dado que podría causar reflujo de células neoplásicas a la cavidad peritoneal, aunque no está claro si esto afecta en forma adversa el pronóstico.²

De Angelis en 2003 publicó los resultados de un ensayo clínico aleatorio entre cuyos objetivos estaba validar la presencia de efectos hemodinámicos secundarios en 207 pacientes, cuando se utiliza un minihisteroscopio en el consultorio de 3,3 mm, versus el uso de uno tradicional de 5 mm. Es de anotar que la mayor incidencia de bradicardia fue en el grupo que utilizó óptica de 3,3 mm, no obstante de que fue el de menor dolor y mejor tolerancia al procedimiento.⁴³ Estos hallazgos aunque tuvieron significación estadística y contrario a lo esperado por una menor estimulación del ganglio de Frankenauser a nivel del orificio uterino interno que desencadenaría el estímulo vagal (y por lo tanto una bradicardia). Se podría explicar por el uso de curetas de Novak de 4 mm o por el sistema de distensión con CO₂ que en los equipos de minióptica son de alto flujo, lo cual ocasiona una distensión más rápida y brusca con mayor estimulación en las fibras nerviosas sensibles en la pared uterina, lo cual produciría la activación vasovagal.⁴³ En ningún otro de los estudios analizados en esta revisión se describen complicaciones hemodinámicas o arritmias a las que tanto se les teme por parte de los detractores de esta técnica.

Conclusiones

La histeroscopia con biopsia dirigida es el estándar de oro para la evaluación más exacta de la patología endometrial⁴², en especial cuando se pretende descartar carcinoma endometrial focal. Las biopsias endometriales a ciegas ya no deberían utilizarse como única estrategia de diagnóstico de la HUA en perimenopausia o posmenopausia.¹ Procedimientos como la histerosonografía, histerosonografía 3D, la biopsia endometrial por aspiración al vacío (Pipelle) y la HO han revolucionado el diagnóstico de la HUA.^{1,44,45} La HO es considerada como un procedimiento mínimamente invasivo y con una adecuada técnica es aceptada y bien tolerada por la mayoría de las pacientes¹⁵, incluso sin requerir anestesia⁴⁶, tal como lo demostró en su estudio Filiz y col. quienes la compararon con

la histeroscopia convencional de quirófano, donde las pacientes informaron mejor nivel de satisfacción con la técnica oficial y un menor costo.¹⁵ En cuanto al uso de misoprostol para la preparación cervical antes del procedimiento, algunos estudios han mostrado resultados contradictorios^{10,12-14}, mientras otros con mejor nivel de evidencia concluyen que no se debería recomendar la administración sistemática de misoprostol antes de la histeroscopia ambulatoria, y que la preparación cervical con prostaglandinas vaginales debería considerarse para mujeres posmenopáusicas cuando se utilicen sistemas histeroscópicos mayores de 5 mm de diámetro.¹²

Referencias

- Kotdawala P, Kotdawala S, Nagar N. Evaluation of endometrium in peri-menopausal abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health*. 2013; 4(1):16-21.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Technology assessment No. 7: Hysteroscopy. *Obstet Gynecol*. 2011; 117(6):1486-91.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 113(1):3-13.
- Valle RF. Development of hysteroscopy: from a dream to a reality, and its linkage to the present and future. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007; 14(4):407-18.
- Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004; 31(3):641-54, xi.
- Emanuel MH. New developments in hysteroscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(3):421-9.
- Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. A systematic review of the effect of the distension medium on pain during outpatient hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2011; 95(1):264-71.
- Craciunas L, Sajid MS, Howell R. Carbon dioxide versus normal saline as distension medium for diagnostic hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2013; 100(6):1709-14.e1-4.
- Munro MG, Storz K, Abbott JA, Falcone T, Jacobs VR, Muzii L, et al. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Management of Hysteroscopic Distending Media: (Replaces Hysteroscopic Fluid Monitoring Guidelines. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(2):137-48.
- Bastu E, Celik C, Nehir A, Dogan M, Yuksel B, Ergun B. Cervical priming before diagnostic operative hysteroscopy in infertile women: a randomized, double-blind, controlled comparison of 2 vaginal misoprostol doses. *Int Surg*. 2013; 98(2):140-4.
- Ben-Chetrit A, Eldar-Geva T, Lindenberg T, Farhat M, Shimonovitz S, Zacut D, et al. Mifepristone does not induce cervical softening in non-pregnant women. *Hum Reprod*. 2004; 19(10):2372-6.
- Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. Does cervical preparation before outpatient hysteroscopy reduce women's pain experience? A systematic review. *BJOG*. 2011; 118(11):1292-301.
- Hassa H, Aydin Y, Oge T, Cicek K. Effectiveness of vaginal misoprostol and rectal nonsteroidal anti-inflammatory drug in vaginoscopic diagnostic outpatient hysteroscopy in primarily infertile women: double-blind, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(6):880-5.
- Esin S, Baser E, Okuyan E, Kucukozkan T. Comparison of sublingual misoprostol with lidocaine spray for pain relief in office hysteroscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(4):499-504.
- Filiz T, Doğer E, Corakçı A, Ozeren S, Calışkan E. The efficacy, cost and patient satisfaction of classic versus office hysteroscopy in cases with suspected intrauterine space occupying lesions with 3-dimension ultrasound and abnormal uterine bleeding. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2009; 10(4):189-93.
- van Kerkvoorde TC, Veersema S, Timmermans A. Long-term complications of office hysteroscopy: analysis of 1028 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(4):494-7.
- van Dongen H, Timmermans A, Jacobi CE, Elskamp T, de Kroon CD, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography in the diagnosis of intrauterine abnormalities: an assessment of patient preference. *Gynecol Surg*. 2011; 8(1):65-70.
- Guida M, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, Sparice S, Bramante S, Piccoli R, et al. Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2006; 21(12):3253-7.
- McMartin K. Hysteroscopic tubal sterilization: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013; 13(21):1-35.
- Kasius JC, Broekmans FJ, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. Antibiotic prophylaxis for hysteroscopy evaluation of the uterine cavity. *Fertil Steril*. 2011; 95(2):792-4.
- Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Sofoudis C, Creatsas G. Antibiotic prophylaxis in diagnostic hysteroscopy: is it necessary or not?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 163(2):190-2.
- Alanís Fuentes J, Amoroso Hernández MA. [Of office hysteroscopy for the removal of intrauterine device. Literature review]. *Ginecol Obstet Mex*. 2009; 77(4):197-201.
- Fonseca MD, Sessa FV, Resende JA, Guerra CG, Andrade CM, Crispi CP. Identifying predictors of unacceptable pain at office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 Jul-Aug; 21(4):586-91.
- Sharma JB, Aruna J, Kumar P, Roy KK, Malhotra N, Kumar S. Comparison of efficacy of oral drotaverine plus mefenamic acid with paracervical block and with intravenous sedation for pain relief during hysteroscopy and endometrial biopsy. *Indian J Med Sci*. 2009; 63(6):244-52.
- Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010; 17(6):709-18.
- Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Daemen A, Domali E, Vandenbroucke V, De Moor B, et al. Lidocaine does not reduce pain perception during gel instillation sonography or subsequent office hysteroscopy: results of a randomized trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2011; 71(4):236-9.
- Van den Bosch T, Betsas G, Van Schoubroeck D, Daemen A, Vandenbroucke V, Cornelis A, et al. Gel infusion sonography in the evaluation of the uterine cavity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34(6):711-4.
- Ahmad G, Attarbashi S, O'Flynn H, Watson AJ. Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 155(1):3-13.
- Shahid A, Pathak M, Gulumser C, Parker S, Palmer E, Saridogan E. Optimum uterine filling pressure for outpatient diagnostic hysteroscopy: a double-blind, randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(1):86-91.
- Camanni M, Bonino L, Tessarolo M, Migliaretti G, Ferrero B, Deltetto F. Is it possible to obtain a presurgical Lasmar score for hysteroscopic myomectomy by ultrasound alone? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 40(1):106-11.
- Guven S, Kart C, Unsal MA, Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11: 102.
- Karayalçın R, Ozyer S, Ozcan S, Uzunlar O, Gürlek B, Moralıoğlu O, et al. Office hysteroscopy improves pregnancy rates following IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25(3):261-6.
- Kasius JC, Eijkemans RJ, Mol BW, Fauser BC, Fatemi HM, Broekmans FJ. Cost-effectiveness of hysteroscopy screening for infertile women. *Reprod Biomed Online*. 2013; 26(6):619-26.
- Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O. Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014; 21(2):233-7.

35. Pansky M, Feingold M, Sagi R, Herman A, Schneider D, Halperin R. Diagnostic hysteroscopy as a primary tool in a basic infertility workup. *JLS*. 2006; 10(2):231-5.
36. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2010;25(8):1959-65.
37. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, Koks CA, Van Golde R, Oosterhuis JG, et al. The inSIGHT study: costs and effects of routine hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2012;12:22.
38. Koskas M, Mergui JL, Yazbeck C, Uzan S, Nizard J. Office hysteroscopy for infertility: a series of 557 consecutive cases. *Obstet Gynecol Int*. 2010; 2010; 168096.
39. El-Toukhy T, Sunkara SK, Coomarasamy A, Grace J, Khalaf Y. Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008; 16(5):712-9.
40. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(2):151-61.
41. Souza CA, Schmitz C, Genro VK, Martins A, Scheffel C, Oppermann ML, et al. Office hysteroscopy study in consecutive miscarriage patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(4):397-401.
42. Rosa-E-Silva JC, Barcelos ID, Navarro PA, Rosa-E-Silva AC, Nogueira AA, Ferriani RA. Osseous metaplasia of the endometrium associated with infertility: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2009; 3:7427.
43. De Angelis C, Santoro G, Re ME, Nofroni I. Office hysteroscopy and compliance: mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in a randomized trial. *Hum Reprod*. 2003; 18(11):2441-5.
44. Ngu SF, Cheung VY, Pun TC. Randomized study of vaginoscopy and H Pipelle vs traditional hysteroscopy and standard Pipelle. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(2):206-11.
45. Negm SM, Kamel RA, Abuhamila FA. Three-dimensional sonohysterography compared with vaginoscopic hysteroscopy for evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent implantation failure in in vitro fertilization cycles. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(4):503-8.
46. Cicinelli E. Hysteroscopy without anesthesia: review of recent literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010; 17(6):703-8.



ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO: INCIDENCIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR FATAL SEGUIMIENTO A SEIS MESES*

Eduardo Palacios Sánchez, MD **, Laura Milena Barreto F.MD***

Resumen

El AIT (ataque isquémico transitorio) se considera predictor de ACV. El seguimiento a seis meses mostró un riesgo cercano al 10%. Son dos espectros de la enfermedad cerebro vascular isquémica de alto impacto en la morbi-mortalidad a nivel mundial. *Objetivo:* evaluar la incidencia de ACV en pacientes con AIT hospitalizados en dos instituciones con seguimiento a 180 días. *Metodología:* estudio de cohorte, el AIT se definió por historia y examen clínico, excluyendo el infarto por neuroimagen. Se evaluó el riesgo de ACV con la escala ABCD2, documentándolo por neuroimagen. *Resultados:* ingresaron 85 casos (abril 2012/ abril 2013). Edad promedio 68.1 años (DE 13.5), 62.4% mujeres. Los factores de riesgo más frecuentes fueron HTA (69.4%), dislipidemia (56.4%), tabaquismo (31.1%) y antecedente de ACV (18.8%). El 24.6% presentó ACV (n:19), con dos fallecimientos (2.4%). El ABCD2 ≥ 5 fue predictor de ACV, HR 4.7 [IC 95% 1.1-20.7]. Entre los pacientes con previo antecedente de ACV, la mitad de ellos repitió el evento (8/16), HR 2.2 [IC 95% 0.81-6.1]. *Conclusión:* hay alta incidencia de ACV después de AIT. Se requieren estudios con muestra de mayor tamaño.

Palabras clave: ataque isquémico transitorio, prevención, pronóstico, factores de riesgo, recurrencia.

Abreviaturas: AIT, ataque isquémico transitorio; ACV, accidente cerebrovascular; HTA, hipertensión arterial.

INCIDENCE OF FATAL CEREBROVASCULAR ACCIDENTS AFTER A TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

Abstract

Transient ischemic attacks (TIAs) are considered predictors of CVA. A six-month follow-up showed a risk of nearly 10%. There are two spectrums of ischemic cerebrovascular disorders with high impact on morbidity and mortality worldwide. *Objective:* to assess the incidence of CVAs after a 180-day follow-up in patients with prior TIA hospitalized in two institutions. *Methodology:* a cohort study: TIA was defined by medical record and physical exam, excluding infarct by neuroimaging. CVA risk was assessed using the ABCD2 scale and documented by neuroimaging. *Results:* eighty-five cases were admitted between April, 2012 and April, 2013; mean age was 68.1 years (SD 13.5); 62.4% were females. The most frequent risk factors were, ATH (69.4%), dyslipidemia (56.4%), smoking (31.1%) and prior stroke

Fecha recibido: junio 25 de 2014 - Fecha aceptado: agosto 28 de 2014

* Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia. Grupo de Investigación INEUROPSI. Línea de Investigación Enfermedad cerebrovascular.

** Jefe del Servicio de Neurología, Hospital de San José. Profesor Titular Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

*** Residente IV de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

(18.8%). A CVA occurred in 24.6% (n: 19), accounting for 2 deaths (2.4%). An ABCD2 score ≥ 5 was a predictor of CVA, HR 4.7 [CI 95% 1.1-20.7]. Of patients with a prior CVA half presented a new event (8/16), HR 2.2 [CI 95% 0.81-6.1]. **Conclusion:** there is a high incidence of CVA after a TIA. Studies with a larger sample size are required.

Key words: transient ischemic attack, prevention, prognosis, risk factors, recurrence

Introducción

El infarto cerebral y el AIT hacen parte de la enfermedad cerebro vascular isquémica, la cual representa un alto impacto en la morbimortalidad a nivel mundial, con serias implicaciones relacionadas con discapacidad funcional. La incidencia de ACV posterior a un AIT ha sido reportada en estudios de cohortes siendo de 29.3% a cinco años con un riesgo aproximado anual de 5.9%, 4.4% durante el primer mes, 8.8% durante los primeros seis meses y 11.6% después de doce meses del AIT.¹

El AIT como predictor de ACV es una de las emergencias neurológicas más comunes. Se estiman en la población americana entre 200.000 a 500.000 casos de AIT por año.² El estudio vascular de Oxford (*Oxford Vascular Study*) reportó una incidencia de 0.66 eventos de AIT por cada 1.000 personas por año. En hombres entre 75 y 79 años la prevalencia de AIT es del 3.6%, mientras que en mujeres del mismo grupo etario es de 4.1%.³ Las prevalencias varían según la distribución de la edad en las poblaciones de estudio.

En la población colombiana los indicadores básicos de salud en 2010 documentan las tasas de mortalidad en 2008-2010, siendo la enfermedad cerebrovascular la tercera causa de muerte en mayores de 45 años y se encuentra entre las cinco primeras de mortalidad en hombres según el informe de OPS y constituye la primera causa de muerte en varones mayores de 64 años.⁴ Si bien tenemos alguna aproximación en las cifras de muerte por enfermedad cerebrovascular, no contamos con información acerca de la incidencia de AIT, debido al subregistro que esta condición genera al confundirse con otras entidades neurológicas.

Algunos estudios han reportado cifras de mortalidad global de 4% en pacientes que han tenido un episodio de AIT, de los cuales el 17% mueren por ACV y 37% por otras causas vasculares durante el seguimiento a un año.⁵ La cohorte de Oxford en el reporte a cinco años presenta una mortalidad de 3% a seis meses y del 27% a cinco años.⁶

En nuestro medio no contamos con información sobre la frecuencia de ACV posterior a un AIT. El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia en pacientes adultos que ingresan al servicio de neurología de los Hospitales de San José (HSJ) e Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia (HIUSJ) con diagnóstico de AIT.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte con seguimiento a 180 días. Ingresaron pacientes adultos con diagnóstico de AIT valorados por el servicio de neurología de dos hospitales, HSJ y HIUSJ, Bogotá, DC, Colombia, entre abril 2012 y abril 2013. Se definió AIT como un episodio transitorio de déficit neurológico causado por isquemia cerebral focal, independiente del tiempo de evolución de los síntomas.³ Se excluyeron pacientes con clínica de AIT, pero que presentaron lesión isquémica aguda en la neuroimagen (RMN cerebral-difusión o TAC cerebral). La historia clínica, el examen físico y la interpretación inicial de la TAC fueron realizados por neurólogos; se documentaron antecedentes sobre factores de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes mellitus tipo 2 y tabaquismo).

El antecedente de ACV previo se documentó por medio de TAC cerebral simple al ingreso y RM cerebral realizada durante la estancia hospitalaria. En quienes

se confirmó ACV previo, se utilizó la escala de Rankin modificada para evaluar el estado funcional de los pacientes.⁷

Mediante la escala ABCD2 validada por el grupo de Oxford 2007⁸ se estableció el valor pronóstico de presentar ACV isquémico a corto plazo (7- 90 días). Según el puntaje obtenido se categorizó en alto riesgo a los pacientes con puntaje mayor o igual a 4 y bajo riesgo los puntajes menores de 4. En un segundo análisis se propuso como punto de corte para definir alto riesgo el puntaje ABCD2 mayor o igual a 5. En todos los casos se solicitó electrocardiograma de doce derivaciones al ingreso, para evaluar la presencia de fibrilación auricular paroxística. Se realizó ecocardiograma transtorácico con equipo *Philips matrix 5500* en pacientes del HSJ y equipo *Toshiba* en el HIUSJ para evaluar alteraciones estructurales, presencia trombos intracavitarios y otras anomalías. Con equipos *Toshiba*, *Nemio* o *Mindray* el radiólogo de turno realizó el doppler carotídeo reportando el grado de estenosis, las características de la placa y las velocidades de flujo. El neurólogo registró la presencia de enfermedad carotídea cuando el reporte del doppler indicaba estenosis mayor o igual a 70% o reporte de placa ulcerada altamente embolígena, que fue confirmada con la realización de angioTAC de vasos de cuello. Se consideró enfermedad carotídea sintomática la presencia de estenosis entre el 70% y 99% y estenosis completa si se reportaba el 100% de obstrucción.⁹ Como parte del protocolo del servicio se realizaron estudios de glicemia, perfil lipídico y serología durante la estancia hospitalaria. El seguimiento fue ambulatorio a los 7,30,90 y 180 días, mediante visitas médicas por consulta externa. Se realizó examen neurológico, evaluación de paraclínicos y control de presión arterial, realizando una orientación y educación al paciente acerca de la prevención secundaria y las metas terapéuticas. En la visita del día 90 se registró el perfil lipídico. En quienes presentaron ACV posterior al alta hospitalaria, éste fue documentado por neuroimágenes. Los que no cumplieron la cita médica se siguieron mediante contacto telefónico, evaluando la recurrencia de síntomas neurológicos (enfocando los nuevos y los referidos como similares a los del ingreso) y el

estado funcional buscando la presencia de ACV o ingresos hospitalarios. La comunicación se estableció con el paciente o los cuidadores (en algunos casos con enfermera domiciliaria). Cuando el paciente no volvía a control se certificaba su estado vital (vivo-muerto) por llamada telefónica al domicilio o verificación en el sistema de registro único de afiliación (RUAF). El protocolo fue aprobado por el comité de investigaciones de la Facultad de Medicina de la FUCS, el comité de ética en investigación con seres humanos y el comité de investigaciones del HIUSJ.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa *Stata versión 12.0* ®. Las características demográficas y clínicas que corresponden a variables continuas se presentan en medidas de tendencia central y dispersión, con el promedio y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico de acuerdo con su distribución. Las variables categóricas se resumen con frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar el tiempo hasta el evento de ACV se realizó un análisis de supervivencia con curvas de Kaplan Meier. La significancia estadística se estimó mediante la prueba del rango de logaritmo (*log rank test*). Se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para ajustar el efecto de múltiples variables en el desenlace, reportando la razón de peligro (HR) y los intervalos de confianza (IC 95%). La mortalidad también fue valorada mediante la curva de Kaplan y Meier.

Resultados

Entre abril 2012 y abril 2013 ingresaron 85 pacientes con criterios clínicos de AIT, 53 pacientes (62%) en el HSJ y 32 (38%) en el HIUSJ, con edad promedio de 68 (13.5) años y porcentaje de mujeres de 62.4% (n: 53). Los antecedentes más frecuentes fueron HTA (69.4%), dislipidemia (56.4%), tabaquismo (34.1%), diabetes mellitus (27.1%) y enfermedad coronaria (22.3%). El antecedente de ACV se documentó en 16 pacientes (18.8%). El 50% refería al momento del ingreso presencia de síntomas de 120 o más minutos de evolución RIQ (60-240). Cuarenta y cinco (53.6%) tenían alto riesgo para ACV (ABCD2 \geq 4). Cuando se

Tabla 1. Características de los pacientes con AIT al ingreso hospitalario

Edad, años, promedio (DE)	68.1	(13.53)
mínimo-máximo	27	93
Sexo femenino, n (%)	53	(62.4)
Procedencia, n (%)		
rural	4	(4.7)
urbana	81	(95.3)
Antecedente de AIT o ACV, n (%)	27	(31.7)
AIT	11	(12.9)
ACV	16	(18.8)
Territorio afectado de lesión antigua*, n (%)		
anterior	19	(70.3)
posterior	5	(18.5)
no determinado	3	(11.1)
Antecedente de diabetes, n (%)	23	(27.1)
Antecedente de HTA, n (%)	59	(69.4)
Enfermedad coronaria, n (%)	19	(22.4)
Tabaquismo†, n (%)	29	(34.1)
Dislipidemia ‡, n (%)	48	(56.5)
Datos clínicos al ingreso		
Duración de síntomas de AIT actual, minutos, mediana (RIQ)	120	(60-240)
Escala de ABCD2 ingreso		
1	6	(7.1)
2	15	(18)
3	18	(21.4)
4	30	(36)
5	12	(14)
6	2	(2.4)
7	1	(1.19)
Presión arterial sistólica al ingreso mm Hg, mediana (RIQ)	130	(115-140)
Presión arterial diastólica al ingreso mm Hg, mediana (RIQ)	74	(70-82)
Lateralidad evento actual AIT, n (%)		
derecho- anterior- ACM	47	(55.3)
izquierdo- anterior- ACM	24	(28.2)
Posterior	14	(16.5)
Serología al ingreso, reactiva (%)	0	
Enfermedad carotídea, § n (%)	26	(30.59)
Ecocardiograma anormal al ingreso, □ n (%)	25	(30.0)
RMN o TAC cerebral ingreso, ¶ n (%)		
evento agudo isquémico	0	(0.)
área malacia - previo ACV	16	(19.9)
ECG al ingreso, Fibrilación auricular paroxística, n (%)	10	(12.0)
Glucemia al ingreso, mg/ dl, mediana (RIQ)	98	(86.6-124)
LDL, mg/dl (mediana (RIQ)	110	(86-140)
HDL, mg/dl (mediana (RIQ)	37	(31-48)
Triglicéridos, mg/dl (RIQ)	146	(102-175)

*Documentado por neurólogo evaluación de área malacia y por Rankin actual; † ex fumadores o fumadores actuales; ‡ consumo de hipolipemiantes o documentación de lípidos elevados al ingreso hospitalario; § enfermedad carotídea, interpretación por neurología estenosis 70-99% placa ulcerada altamente embolígena; □ ecocardiograma ingreso, patología estructural interpretado por neurólogo (áreas aquinesia, hipoquinesia, trombos intracavitarios, foramen oval permeable) anticoagulación según criterio del neurólogo; ¶ RMN o TAC cerebral al ingreso o durante estancia hospitalaria, evaluar evento agudo previo área malacia.

tuvo en cuenta el puntaje ABCD2 ≥ 5 como criterio de alto riesgo, este se documentó en 15 casos (17.6%). Se diagnosticó fibrilación auricular paroxística al ingreso en diez (12%). El territorio más comprometido fue anterior (83.5%) (**Tabla 1**).

Se registraron 26 casos con enfermedad carotídea sintomática (31%), de los cuales seis requirieron revascularización carotídea. Cuatro necesitaron endarterectomía carotídea y dos terapia endovascular. Dos de los llevados a endarterectomía presentaron ACV durante el procedimiento. Los demás casos de enfermedad carotídea sintomática fueron diferidos para manejo extrahospitalario. Por los hallazgos ecocardiográficos se diagnosticó alteración estructural en 25 pacientes (30%) con indicación de anticoagulación. El tiempo mediano de seguimiento fue 180 días (RIQ 90-180). Se presentaron 19 ACV fatales y no fatales (24.6%), dos fallecieron por ACV (2.4%), uno desarrolló ACV fatal a los 200 días de seguimiento pero no se tuvo en cuenta en este análisis. Las curvas de Kaplan Meier muestran la supervivencia libre de ACV a 180 días (**Tabla 2, Figura 1**).

La **Figura 2** muestra la frecuencia de factores de riesgo según la presencia del desenlace ACV (fatal y no fatal); en el análisis bivariado el antecedente de ACV ($p=0.003$) y la escala ABCD2 ≥ 5 ($p=0.014$), fueron los factores relacionados con la ocurrencia de ACV. No se encontraron diferencias en la incidencia de ACV al comparar pacientes con y sin enfermedad carotídea ($p=0.11$). La incidencia de ACV según la presencia o ausencia de fibrilación auricular paroxística tampoco tuvo significación estadística (10% con FAP vs 24.3% sin FAP, $p=0.31$).

En el análisis ajustado, el HR para el puntaje ABCD2 ≥ 5 puntos fue 4.7 [IC 95% 1.1 - 20.7], antecedente de ACV HR 2.1 [IC 95% 0.79 - 6.09] y la edad ≥ 73 años HR 1.66 [IC 95% 0.63 - 4.37]. Las curvas de supervivencia para el análisis de tiempo hasta el ACV según la escala ABCD2 y el antecedente de ACV, se presentan en la **Figura 3 (A y B)**. La mortalidad total fue del 5.9% (n: 5); en dos casos no se identificó la causa de muerte (**Figura 4**).

Tabla 2. Incidencia de ACV seguimiento a 180 días*

Seguimiento	ACV*	ACV* porcentaje para el período	ACV* porcentaje acumulado	ACV fatal	ACV fatal porcentaje en el período	ACV fatal porcentaje acumulado
7 días	6	7.1 %	7.1%	0	-	-
30 días	5	6.4%	13.5%	1	1.2%	1.2%
90 días	4	5.4%	18.9%	0	-	1.2%
180 días	4	5.7%	24.6%	1	1.2%	2.4%

* Se reportan eventos fatales y no fatales. Evaluado por reintegro hospitalario, seguimiento control- Rankin y neuroimágenes, llamada telefónica a familiares o cuidadores, verificación en RUAF. Durante el seguimiento 2 pacientes fallecieron por causa desconocida. Uno falleció por ACV a los 200 días de seguimiento por fuera de la ventana de observación (no se registra).

Kaplan-Meier: supervivencia libre de ACV posterior a AIT

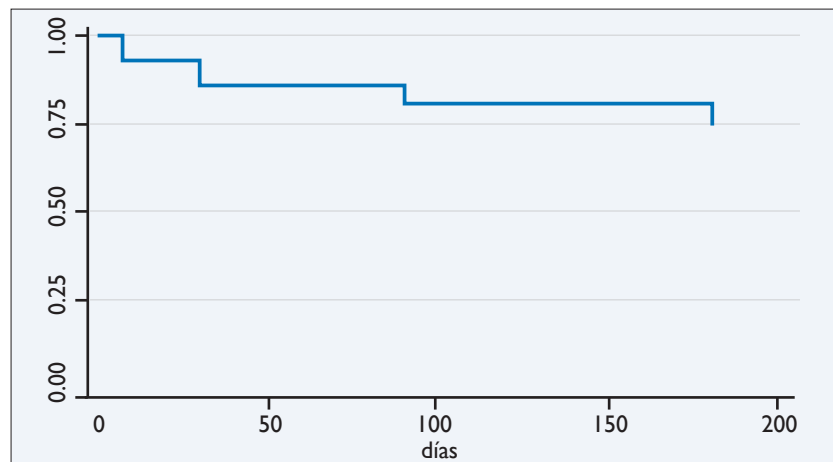
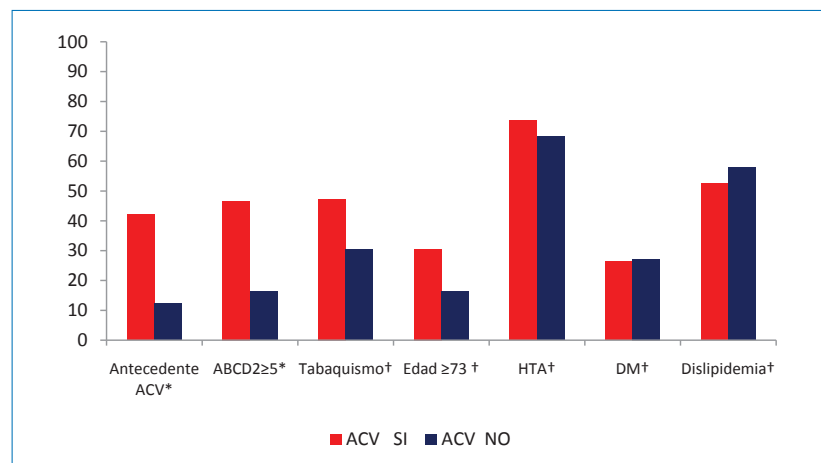


Figura 1. Supervivencia libre de ACV en pacientes con AIT. Seguimiento a 180 días.



	Antecedente ACV*	ABCD2 ≥ 5*	Tabaquismo†	Edad ≥ 73 †	HTA†	DM†	Dislipidemia†
ACV SI	42,1	46,7	47,3	30,6	73,7	26,3	52,6
ACV NO	12,2	16,4	30,3	16,3	68,2	27,2	57,8

*Valor p: antecedente de ACV p= 0.003. ABCD2 ≥ 5 p= 0.014; † valor p NS.

Figura 2. Factores relacionados con desenlace de ACV, en seguimiento a 180 días de pacientes con AIT (análisis bivariado).

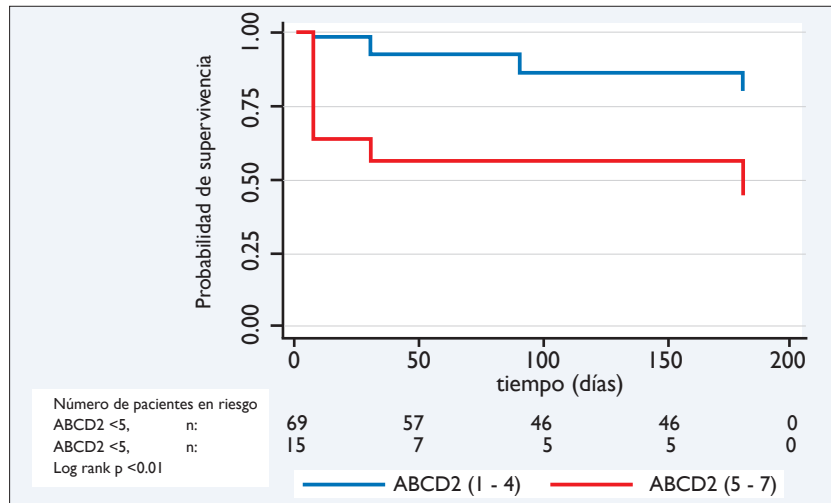


Figura 3 A. Curva de Kaplan Meier. Supervivencia libre de ACV según escala ABCD2 (menor a 5 vs mayor o igual a 5 puntos)

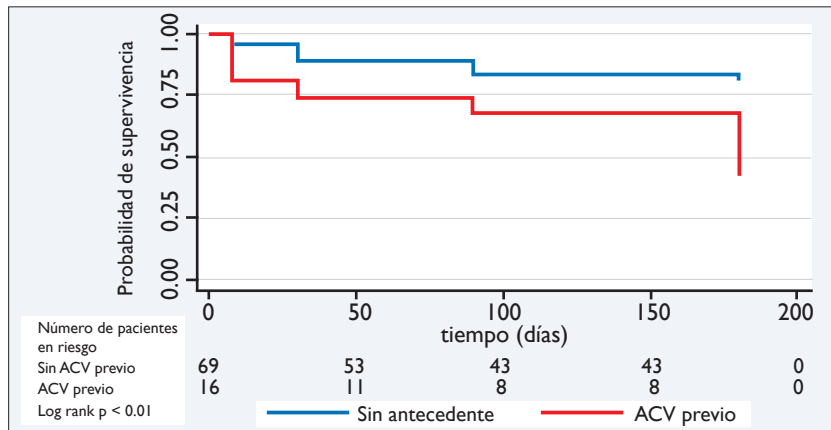


Figura 3 B. Curva de Kaplan Meier. Supervivencia libre de ACV según antecedente de ACV.

Kaplan-Meier: supervivencia global

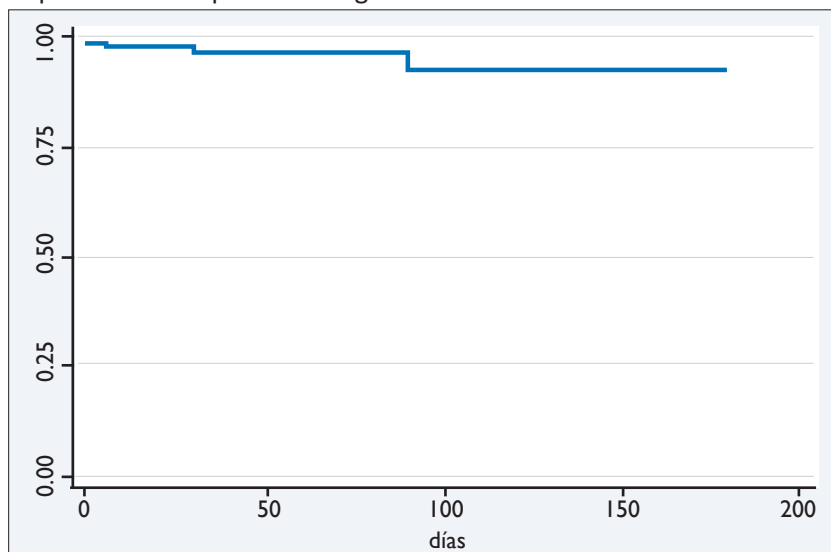


Figura 4. Supervivencia global en pacientes con AIT. Seguimiento a 180 días.

La recurrencia de AIT se presentó en 26 pacientes (30.6%), con mayor frecuencia de presentación entre 30 y 90 días. Aunque la recurrencia de síntomas neurológicos fue mayor en pacientes con enfermedad carotídea, antecedente de ACV y en aquellos con FAP; estas diferencias no tuvieron significación estadística (38.4% vs 27.1%, $p=0.29$ para enfermedad carotídea; 50% vs 26% $p=0.06$ para antecedente de ACV y 50% vs 28.3% en FAP, $p=0.16$). La recurrencia de síntomas neurológicos en pacientes de alto riesgo fue 31.1% y 30% en bajo riesgo ($p=0.97$).

Discusión

El AIT como condición predictora de ACV demanda estrategias diagnósticas oportunas y esfuerzos terapéuticos tempranos, con el fin de evitar en lo posible la aparición de ACV o futuras recurrencias. En nuestro estudio documentamos una incidencia de ACV del 24.6% en seguimiento a 180 días, cifras más altas de las descritas en estudios realizados en países desarrollados. El estudio de (*Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP 1990)*)¹, reporta una incidencia de ACV de 8.8% para este mismo tiempo de seguimiento, mientras que en el reporte del *OXVASC*⁶ en seguimiento a diez años se presenta un riesgo de ACV a 180 días de 10%; de otra parte la cohorte del estudio *Promapa* reporta un riesgo de ACV de 3.9% a 90 días.¹⁰ Realizamos un análisis comparativo de las poblaciones y encontramos que las características basales de nuestro estudio son similares a las informadas en las grandes cohortes. En la de Oxford 1990 la edad promedio fue 69.4 años. El estudio *Promapa*¹⁰ describe una población de 1.255 pacientes con AIT en la cual los factores de riesgo más frecuentes fueron HTA 63%, dislipidemia 37.9%, tabaquismo 25.1%, diabetes 25.6% y antecedente de ACV 19%; la edad promedio fue 68.6 años. En nuestro estudio, reportamos una cohorte de 85 pacientes con edad promedio 68.1 años, antecedente de HTA en el 69.4%, tabaquismo 34.1%, diabetes mellitus 27.1% y antecedente de ACV 18.8%. Solo la frecuencia de tabaquismo fue mayor en nuestros pacientes. Considerando que no existen grandes diferencias en las características de las poblaciones, creemos que la mayor frecuencia de

ACV en la población pudiera explicarse por barreras en el sistema de salud y del paciente, que limitan la adherencia terapéutica e impiden el cumplimiento de metas en los factores de riesgo modificables. De otra parte es importante señalar que cerca de la mitad de los que presentaron ACV ya habían tenido un evento previo, lo cual indicaría un mayor riesgo de presentar el desenlace; sin embargo, en la publicación del seguimiento a seis meses del *OXVASC*⁶, no reportaron asociación entre antecedente de ACV y nuevo evento OR 1.32 (IC 95% 0.78- 2.22). De otra parte hay que considerar que en nuestro reporte hay dos casos de ACV posterior a endarterectomía. La mayoría de eventos de ACV se presentaron en los primeros 90 días de seguimiento: 15 /19 casos (78%), mientras que 4/19 ocurrieron entre 90 y 180 días posteriores al AIT; estos resultados son consistentes con lo reportado en otras cohortes, indicando que el riesgo de ACV es mayor en el período cercano al AIT, lo cual destaca la importancia de un monitoreo y seguimiento estricto de estos pacientes durante la estancia y después del alta de hospitalaria, para intervenir en los factores modificables y lograr reducir el riesgo de ACV. Todos los esfuerzos encaminados a minimizar este riesgo son necesarios si se tiene en cuenta la carga de enfermedad generada por muerte, discapacidad e impacto en la calidad de vida.

Encontramos una mortalidad por ACV del 2.4% y global del 5.9%, de los cuales el 40% murió por ACV (2 de 5 casos). Si comparamos nuestros resultados con el estudio de Oxford⁶ se describe una mortalidad por ACV del 3% en seguimiento a seis meses. El estudio de *Weimar C. Stroke 2010*⁵ incluyó pacientes con ACV isquémico menor y pacientes con AIT y reporta una mortalidad global del 4% en seguimiento a un año, de los cuales el 17% murieron por ACV. Esto indica que encontramos cifras similares de mortalidad por ACV a 180 días, mientras que nuestras cifras de mortalidad global son un poco mayores si se tiene en cuenta que reportamos resultados a 180 días y la cohorte de pacientes alemanes de *Weimar*⁵ los describe en un tiempo promedio de seguimiento de diez meses. Si tenemos en cuenta las características basales de nuestra población y la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular, es probable que la mortalidad

por otras causas cardiovasculares esté impactando la global.

Aunque se ha descrito que el puntaje ≥ 4 en la escala ABCD2 predice ACV en los primeros 90 días post AIT, en este estudio no encontramos diferencias en la incidencia de ACV entre quienes tenían puntajes ≥ 4 y < 4 (24.4% vs 20.5%, ($p=0.66$). Sin embargo, cuando redefinimos el punto de corte para clasificar los pacientes de alto riesgo como aquellos con valor de ABCD2 ≥ 5 puntos, se encontró clara la asociación tanto en el análisis bivariado como en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Algunos estudios han propuesto que la escala ABCD2 es predictora de la severidad de los eventos recurrentes post AIT, más que del riesgo de presentar el evento. Los puntajes elevados estarían asociados con ACV mayor y los más bajos con recurrencia de AIT y ACV.^{11,12} Aunque nosotros no evaluamos los costos derivados del reingreso de pacientes con AIT que tenían puntaje ABCD2 ≥ 5 puntos, si llamamos la atención sobre la importancia del seguimiento estricto como lo proponen Chandratheva y cols.¹² quienes reportan una mayor probabilidad de readmisión hospitalaria (OR 2.67 IC 95% 0.8 -9.4; p 0.12) y una mayor estancia hospitalaria promedio (31.3 días vs 6.1 días; $p=0.04$), lo cual implica que estos pacientes incurren en mayores costos para el sistema.

Se encuentra además una alta recurrencia de AIT en los primeros 90 días de seguimiento (30,6%), valor que se aproxima a las grandes cohortes con seguimiento a 1.000 pacientes cuya recurrencia es de 31%.¹³ Estas cohortes presentan dificultades en la valoración objetiva de la recurrencia de AIT, las cuales también estuvieron presentes en nuestro estudio, ya que la mayoría de pacientes no reconoce estos síntomas y quienes lo hacen no siempre consultan al servicio de urgencias. Obtuvimos la información en las visitas de seguimiento o mediante comunicación telefónica, pero en pocos casos se pudo documentar en forma objetiva el déficit.

En nuestro conocimiento este es el primer reporte de seguimiento de pacientes con AIT en nuestro medio.

Con los datos de esta cohorte de 85 pacientes hemos obtenido información clínica relevante para nuestra población y nos conduce a reflexionar sobre la necesidad de intervenir posibles barreras que impiden el alcance de metas terapéuticas que pudieran explicar en parte la incidencia elevada de ACV. Consideramos que se debe en parte por el aporte en el número de eventos de pacientes con antecedente previo de ACV, pero no podemos descartar que la adherencia al tratamiento y las barreras en el sistema de salud influyan en los resultados. Este análisis excede el alcance de esta investigación.

Tenemos como limitación el tamaño de la muestra, por lo tanto los resultados del análisis deben interpretarse con precaución. Creemos que se requiere un volumen mayor para identificar los predictores de ACV en pacientes con AIT. En este informe solo documentamos el ABCD2 ≥ 5 puntos como predictor, aunque no se puede desconocer la importancia clínica del antecedente de ACV.

Por último es importante recordar que el AIT es un signo de alarma pero a la vez una oportunidad para intervenir temprano y evitar futuros ACV. En estos casos es indispensable el monitoreo estricto de factores de riesgo, ampliando la ventana de observación en especial en los primeros meses posteriores al AIT. Todos los pacientes deben recibir indicaciones precisas sobre el control de factores de riesgo y los signos de alarma. Es necesario en nuestro medio promover más estudios de seguimiento que generen información para la toma de decisiones.

Referencias

1. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1990; 21(6):848-53.
2. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke*. 2003; 34(4):919-24.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009; 40(6):2276-93.

4. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Indicadores básicos de salud, situación de salud en Colombia [monografía en Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2013. [Citado 30 Sep. 2014]. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/salud/paginas/indicadoresbasicosp.aspx>
5. Weimar C, Benemann J, Michalski D, Müller M, Luckner K, Katsarava Z, et al. Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke: a prospective comparison of validated prognostic scores. *Stroke*. 2010; 41(3):487-93.
6. Luengo-Fernandez R, Paul NL, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJ, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013; 44(10):2854-61.
7. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007; 38(3):1091-6.
8. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369(9558):283-92.
9. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q*. 2003; 19(4):190-8.
10. Purroy F, Jiménez Caballero PE, Gorospe A, Torres MJ, Alvarez-Sabin J, Santamarina E, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 33(2):182-9.
11. Amarencu P, Labreuche J, Lavallée PC. Patients with transient ischemic attack with ABCD2 <4 can have similar 90-day stroke risk as patients with transient ischemic attack with ABCD2 ≥4. *Stroke*. 2012; 43(3):863-5.
12. Chandratheva A, Geraghty OC, Luengo-Fernandez R, Rothwell PM, Study OV. ABCD2 score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack. *Stroke*. 2010; 41(5):851-6.
13. Chandratheva A, Lasserson DS, Geraghty OC, Rothwell PM, Study OV. Population-based study of behavior immediately after transient ischemic attack and minor stroke in 1000 consecutive patients: lessons for public education. *Stroke*. 2010; 41(6):1108-14.



ANALGÉSICOS OPIOIDES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

HOSPITAL DE SAN JOSÉ DE BOGOTÁ DC, COLOMBIA

Claudia Liliana Buitrago MD*, Carlos Hernán Rodríguez MD**, Nestor Alfredo Ibarra MD***, Andrés Felipe Velásquez MD****, Bilena Margarita Molina MD*****

Resumen

Los analgésicos opioides son esenciales para control del dolor moderado a severo, que es un parámetro de calidad en atención hospitalaria. **Objetivo:** describir el uso e indicación de analgésicos opioides en la población hospitalizada del Hospital de San José de Bogotá DC en febrero de 2014. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo de utilización de medicamentos (EUM) en 559 pacientes mayores de 16 años, midiendo dosis hospitalaria definida (DDD/DHD) y patrón de distribución opioide según especialidad, diagnóstico CIE10, utilización de herramientas validadas de valoración del dolor, concomitancia opioide e interconsulta a la unidad de dolor. **Resultados:** los principales motivos de hospitalización fueron la patología quirúrgica no oncológica y oncológica con 73,7%, y 8,4%. El opioide de mayor utilización fue tramadol con 15,4 DDD/100 camas/día. El consumo de morfina e hidromorfona parenteral es bajo con 2 y 1,3 DDD/100 camas/día. De los opioides fuertes, morfina es el más utilizado, siendo cirugía general, hematología y ortopedia los principales prescriptores con 27,4%, 20,4% y 20,4%. La distribución de morfina en los grupos poblacionales de cada especialidad es heterogénea, presentando mayor uso en pacientes hematológicos con 39,1%. Se utilizaron las escalas de valoración del dolor al ingreso y egreso hospitalario en el 48,6% y 5,1%. **Conclusión:** se deben fortalecer las guías de manejo de dolor institucionales. Hay poca adherencia al uso de escalas de dolor como parámetro de seguimiento de la terapia analgésica. Se crearán estrategias educativas para el adecuado manejo del dolor.

Palabras clave: estudio de utilización de medicamentos, analgésicos opioides, farmacoepidemiología, morfina, tramadol, medición de dolor, escalas de dolor.

OPIOID ANALGESICS USE IN INPATIENTS

Abstract

Opioid analgesics are essential for the control of moderate to severe pain, which is a parameter of quality of hospital care. **Objective:** to describe the use and indication of opioid analgesics in the hospitalized population of Hospital de San José de Bogotá DC during February 2014. **Materials and Methods:** a retrospective medication use evaluation (MUE)

Fecha recibido: julio 21 de 2014 - Fecha aceptado: agosto 19 de 2014

* Médico Internista, subespecialidad Dolor y Cuidados Paliativos. Coordinadora académica de Medicina Interna, Universidad del Rosario. Coordinadora del programa de dolor y cuidados paliativos, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

** Médico Fisiatra, subespecialidad Dolor y Cuidados Paliativos, Jefe Unidades de Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología y Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

*** Anestesiólogo, Residente III de Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

**** Anestesiólogo, Residente II de Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

***** Grupo de Investigación GrupLAC, grupo Anestesia Deorum Opus. Programa de dolor y cuidados paliativos Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Fabio Sierra MD, epidemiólogo Hospital de San José, Asesor. Bogotá DC, Colombia.

***** Anestesióloga y subespecialista en dolor y cuidado paliativo. Universidad El Bosque. Subespecialista en intervencionismo analgésico Universidad de Puerto Rico.

performed in 559 patients older than 16 years, measuring defined prescribed daily doses (DDD/DHD) and opioid prescribing pattern by specialty, ICD-10 diagnosis, utilization of valid pain assessment tools, conjunction of opioid use and consultation to the pain management clinic. **Results:** the main reasons for hospitalization were non-oncological and oncological surgical conditions in 73.7%, and 8.4% respectively. Tramadol was the most common opioid used, 15.4 DDD per 100 bed-days. The use of parenteral morphine and hydromorphone is low. 2 and 1.3 DDD per 100 bed-days. Morphine is the most commonly used strong opioid prescribed in general surgery, hematology and orthopedics, 27.4%, 20.4% and 20.4% respectively. The distribution of morphine for each specialty population groups is heterogeneous, showing the greatest use in hematologic patients, 39.1%. The pain intensity rating scales were applied at admission and discharge from hospital, in 48.6% and 5.1% respectively. **Conclusion:** the institutional pain management guides must be strengthened. There is a poor adherence to the use of pain scales as a follow-up parameter of pain therapy. Educational strategies for adequate pain management will be designed.

Key words: Medication use evaluation, opioid analgesics, pharmacoepidemiology, morphine, tramadol, pain measurement, pain intensity rating scales

Introducción

La farmacoepidemiología valora el uso racional, eficiencia y seguridad de los medicamentos. Desde la creación del indicador dosis diaria definida (DDD) en 1975 y la definición de estudios de utilización de medicamentos (EUM) en 1977, la OMS ha establecido políticas para promover su utilización.¹ Estas permiten valorar patrones y determinantes de uso de acuerdo con guías o recomendaciones vigentes y establecen indicadores de comparación entre países e instituciones. No miden la eficacia ni reacciones adversas al uso de los fármacos.

La morfina está clasificada como un medicamento esencial por la OMS. En la actualidad el tratamiento del dolor es un derecho fundamental para el bienestar del paciente y el uso apropiado de los analgésicos opioides contribuye a mejor calidad de vida en enfermedades crónicas de origen oncológico y no oncológico.² Por lo tanto, los analgésicos opioides son insustituibles en el tratamiento del dolor severo, siendo universal la recomendación de su uso. De acuerdo con los estándares internacionales de calidad en la atención, se considera al control satisfactorio del dolor un parámetro estándar de calidad de atención hospitalaria.³ Siendo este uno de los principales motivos de consulta, es imperativo su adecuado control en todos los pacientes que acuden a la institución, donde el uso de los medicamentos apropiados para las necesidades clínicas es una prioridad dentro del uso racional según la OMS.⁴

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) analizan la prescripción, indicación, dispensación y toma. Por estos motivos son la principal herramienta para detectar la mala utilización y los factores asociados con la prescripción, lo cual permite establecer intervenciones de mejoramiento, control y seguimiento en las instituciones. Están diseñados para un escenario clínico y una situación temporal definida. En la literatura latinoamericana existen pocos estudios sobre opioides que midan el DDD hospitalario.⁵ Este trabajo siguió la metodología de la OMS para EUM empleando la dosis diaria definida (DDD) y la clasificación anatómico-químico-terapéutica (ATC) para medir y cuantificar el consumo de opioides en nuestra población.⁶

La DDD es definida cómo la dosis media supuesta de un fármaco cuando se usa en su indicación principal, por lo regular expresada en miligramos (mg). Esta la establece la OMS y el Instituto Noruego de Salud Pública mediante un comité de expertos, en la actualidad en revisión trianual. Para valorar poblaciones hospitalarias se utiliza el indicador dosis hospitalaria definida (DHD), el cual considera el número de camas e índice de ocupación.¹ Debe entenderse como la dosis equivalente a un DDD administrada a un paciente durante el tiempo de la observación de cada 100 hospitalizados. Por ejemplo: si de los cálculos del uso de morfina se obtienen 2 DDD por cada 100 camas, todos los días dos pacientes consumirán 30 mg (1DDD) de morfina.

El uso de un segundo opioide dentro de la terapia analgésica es una medida avanzada que requiere un conocimiento profundo de su farmacocinética y farmacodinámica, teniendo claro concepto de medio, afinidad intrínseca, dosis calculada, rotación y toxicidad.⁴ Esta variable no puede ser analizada con el DDD.

En este momento no se poseen datos acerca del uso de estos fármacos en el Hospital de San José. El estudio busca establecer el DDD hospitalario para cada una de las presentaciones de los opioides y cuantificar la proporción de pacientes cuyo manejo analgésico fue realizado con opioides por cada servicio de atención, describiendo indicaciones de uso, concomitancia con segundo opioide, uso de herramientas para valoración del dolor y seguimiento, y en qué casos se solicitó valoración a la Clínica de Dolor, cuantificando tiempo de solicitud y motivo de interconsulta.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte, retrospectivo, analítico, sobre la utilización de medicamentos, en la población hospitalizada en pisos, mayor de 16 años en el mes de febrero de 2014. Se excluyeron las unidades de cuidado intensivo, cirugía ambulatoria y urgencias del hospital de IV nivel. Se cruzó la población de las bases de datos de egresos (n=2120) con los registros de despacho de opioides del servicio de farmacia del sistema Hipócrates (n=3690), de acuerdo con el número de historia clínica y datos de filiación; 559 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se utilizó el programa *Stata versión 12.1* para el análisis de los resultados. El estudio contó con el apoyo de la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Para incluir opioides con baja frecuencia de uso por el personal médico no especialista en dolor y permitir caracterizar la dinámica de consumo se tomó toda la población.

Se excluyeron los pacientes menores de 16 años, ya que el DDD no está validada en modelos pediátricos. Para la recolección de la información sobre el uso de las herramientas de valoración de dolor, motivos y tiempos de solicitud de interconsulta a la

unidad de dolor, se realizó la búsqueda en la historia clínica sistematizada *ESALUD PRO 04*. Para el cálculo del DDD se tomó la dosis hospitalaria definida (DHD), se totalizó el número de ampollas en miligramos despachado para los hospitalizados y después se calculó con la siguiente fórmula tomando como referencia el DDD de la OMS, actualizado a diciembre 19/2013⁶:

$$n^{\circ} \text{ DDD}/100 \text{ camas-día} = \frac{\text{Período de tiempo "y" (mg)}}{\text{DDD (mg)} \times n^{\circ} \text{ días del período «y»} \times n^{\circ} \text{ de camas} \times \% \text{ medio de ocupación}} \times 100$$

Se analizó el diligenciamiento y tipo de escala de dolor por parte de los médicos de la institución, tomando cómo puntos de observación el ingreso y egreso hospitalario. Además se llenó un formato en el cual se agruparon por categorías los principales motivos de interconsulta a la unidad de dolor en este período en quien aplicase. Para el análisis de la información, se emplearon frecuencias relativas y absolutas para variables discretas, y medias y desviaciones standard o medianas y rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución para variables continuas.

Análisis de los resultados

Se identificaron 559 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión; es importante anotar que la analgesia intraquirúrgica fue excluida para poder caracterizar el perfil de prescripción opioide en hospitalización en pisos. Las características sociodemográficas y clínicas se presentan en la **Tabla 1**.

El 70% (n=394) corresponde a mujeres, la edad mediana fue 40 años. El principal motivo de hospitalización en los pacientes con consumo de opioides fue la patología quirúrgica no oncológica con 73.7% de los casos. Los DDD hospitalarios para cada una de las presentaciones fueron tramadol con 15,4 DDD/100 camas día, seguido de morfina parenteral con 2,0 DDD/100 camas día e hidromorfona con 1,4 DDD/100 camas día. Es bajo el DDD para otros opioides fuertes, teniendo las presentaciones orales los índices más bajos (**Tabla 2**).^{7,8}

Los principales prescriptores de tramadol fueron obstetricia (27,1%), seguida de cirugía general (20,8%) y ginecología (13,1%). En el grupo de opioides fuertes, la morfina fue el más utilizado en los servicios de hospitalización, siendo los mayores prescriptores cirugía general (27,3%), hematología (20,5%) y ortopedia (20,5%) (Tabla 3). Los mayores prescriptores de hidromorfona fueron cirugía general (25%), hematología (25%) y ortopedia (15%). Véase el consumo global de otros opioides en la Tabla 3.

Al analizar la prescripción de opioides fuertes en cada grupo de población por especialidad, la mayor prescriptora de morfina fue hematología con 39,1%, seguida por ortopedia y cirugía general con 14,5% y 10,2% de sus pacientes. Al analizar hidromorfona parenteral, continúa siendo hematología la principal

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica (n=559)

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica (n=559)	
Edad	
mediana (p25-p75)	40(29-59)
media (DE)	44,35(18,51)
Género - n(%)	
femenino	394(70,48)
masculino	165(29,52)
Procedencia - n(%)	
rural	24(4,29)
urbano	535(91,71)
Diagnóstico - n(%)	
quirúrgico oncológico	47(8,41)
quirúrgico no oncológico	412(73,7)
clínico oncológico	14(2,5)
clínico no oncológico	86(15,38)

Tabla 2. DDD opioides en la población hospitalizada

ATC a	Opioide	Vía de administración	DDD población hospitalizada** (n=559)
N02AA alcaloides naturales del opio			
N02AA01	morfina	oral	0,2
	morfina	parenteral	2,0
N02AA03	hidromorfona	oral	0,1
	hidromorfona	parenteral	1,4
N02AA05	oxicodona	oral	0,4
N02AB derivados de fenilpiperidina			
N02AB02	meperidina (petidina)	parenteral	0,1
N02AB03	fentanilob	transdérmico	0,1
N07B medicamento usado en pacientes dependientes a opioides			
N07BC02	metadonac		NS
N02AX otros opioides			
N02AX02	tramadold	parenteral/oral	15,4
N02AX02	tramadold	oral	0,7
N02AE derivados de oripavina			
N02AE01	buprenorfinab	transdérmico	ND
N02B otros analgésicos y antipiréticos			
N02B e	hidrocodona		NS
N02Be	codeina		NS

*Población con consumo de opioides. Se excluyen unidades de cuidados intensivos; DDD calculado en mg. a) clasificación anatómico-químico-terapéutica; b) se toma dosis en 24 horas, se equipara a vía parenteral; c) no DDD con indicación analgésica, sólo como terapia para tratamiento de adicción; d) sólo hay un DDD para las dos presentaciones; e) para indicación analgésica, debe estar asociado con paracetamol o ácido acetilsalicílico, el DDD se toma como número de tabletas consumidas; http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02A.

usuaria con el 21,7%, seguida de neurología 20% y nefrología 16,7%, prescribiendo ortopedia y cirugía general sólo al 4,8% y 4,2% de los casos. Metadona fue prescrita en el 13% de la población hematológica, no en otras poblaciones.

El uso de herramientas de valoración del dolor en pacientes con opioides al ingreso de la hospitalización fue de 48,7%, distribuida entre escalas así: EVA 2,9%, EVN 7,4% y otras diversas 89,7%. Al egreso sólo el 5,1% de los pacientes tiene escalas de valoración del dolor. Las cinco primeras especialidades con mayor adherencia al ingreso fueron: obstetricia con 78,2% de diligenciamiento, seguida de medicina interna, ortopedia, hematología y neurocirugía con 66,7%, 59,9%, 44,5% y 44,4%.

Se solicitó valoración a la clínica de dolor en 7% (n=38) de la población estudiada, siendo las tres primeras causas de dolor no controlado, control de dolor postoperatorio con técnica regional, neuroaxial y dolor postoperatorio de manejo médico con 47%, 21% y

18%. La mediana del tiempo de interconsulta es de un día con un rango intercuartílico de 0 a 5.

Se definió el uso de un segundo opioide como la presencia de por lo menos un día de concomitancia con un segundo opioide por paciente y se realizó la totalización de cada opioide por cada caso. De los 559 pacientes, 29 utilizaron dos o más opiáceos concomitantes, de estos 58,6% fueron formulados por la unidad de dolor. Las tres primeras especialidades prescriptoras de segundo opioide fueron cirugía general con 24%, seguida de hematología y ortopedia con el 17% cada una. Al relacionarlo por diagnóstico y especialidad, la primera causa en la población de cirugía general fue la enfermedad vascular periférica en 28%, otras patologías incluyeron pancreatitis aguda, cirugía bariátrica y tumor gástrico. En la población hematológica predominó la patología hematooncológica, entre las leucemias y mieloma múltiple comprenden el 80% de la asociación. En ortopedia predomina la patología quirúrgica entre ellas fracturas de fémur, reemplazo de rodilla y artritis séptica. Llama la atención que el

Tabla 3. Consumo global de opioides (%)*^;

	Tramadol	Morfina	Hidromorfona
Cirugía cardiovascular (n=1)	1(0,2)	0 (0)	0 (0)
Cirugía general (n=118)	109(20,8)	12 (27,3)	5 (25,0)
Cirugía plástica (n=23)	22(4,2)	1 (2,3)	0 (0)
Gastroenterología (n=1)	1(0,2)	0 (0)	0 (0)
Ginecología (n=71)	69(13,1)	4 (9,1)	1 (5,0)
Hematología (n=23)	19(3,6)	9 (20,5)	5 (25,0)
Med. interna (n=27)	25(4,8)	2 (4,6)	2 (10,0)
Nefrología (n=6)	4(0,8)	2 (4,6)	1 (5,0)
Neurocirugía (n=9)	8(1,5)	1 (2,3)	0 (0)
Obstetricia (n=151)	142(27,1)	0 (0)	0 (0)
Ortopedia (n=62)	60(11,4)	9 (20,5)	3 (15,0)
Urgencias (n=1)	1(0,2)	0 (0)	0 (0)
Urología (n=60)	59(11,2)	3 (6,8)	1 (5,0)
Neurología (n=5)	4(0,8)	0 (0)	1 (5,0)

*Un paciente puede cursar con más de un opioide durante la hospitalización; ^oxicodona (n=2) cirugía general; metadona (n=3) hematología; fentanil peridural (n=11) obstetricia; fentanil parches (n=1) cirugía general; c odoína (n=2) neurología, medicina interna; hidrocodona (n=1) obstetricia.

20% de pacientes que requirieron concomitancia con un segundo opioide de todas las especialidades, correspondió a patología oncológica. Encontramos una relación entre consumo de morfina y patología oncológica en algunas especialidades, llegando a ser el 100% en la población hematológica, seguida de ginecología y cirugía general con 50 y 33,3%.

Discusión

Colombia está catalogado como un país de muy bajo consumo opioide; en 2010 se prescribió sólo el 3,3% del consumo adecuado calculado para su población. Sin embargo, el uso de opioides fuertes ha aumentado 1,7 veces en el período 2006-2010.⁹

En este estudio encontramos una utilización de opiáceos en los hospitalizados en pisos de 34%, representando el tramadol el 93% de la prescripción con 15,5 DDD/100 camas día. Se decidió incluir este fármaco dentro del análisis de caracterización de consumo; sin embargo, los EUM de analgésicos opioides en gran parte de la literatura no lo consideran, siendo la morfina en estos estudios el medicamento de referencia.^{7,8}

La utilización de opioides fuertes en nuestro estudio es baja al compararlo con instituciones que presentan políticas y guías establecidas de uso de opioides.⁷ Encontramos en la literatura para la morfina parenteral datos que van desde 4,3 a 38,6 DDD/100 cama día. En este estudio el DDD de morfina parenteral fue de 2 DDD/100 cama día, siendo el principal opioide fuerte prescrito. Al ser un hospital con patología quirúrgica compleja, se esperaría un mayor DDD de morfina u otros opioides fuertes.

Llama la atención el bajo consumo de opioides por vía oral, teniendo el tramadol, morfina e hidromorfona 0,7, 0,2 y 0,1 DDD/100 cama día, siendo esta vía de administración la menos invasiva, costosa y de mayor preferencia por los pacientes.¹⁰ La OMS recomienda de preferencia la vía oral si no hay alguna contraindicación para su uso y se ha controlado la fase aguda de dolor inicial.¹¹

Se tomó el DHD (DDD/100 camas día o DDD/100 estancias) como parámetro de medición de utiliza-

ción de medicamentos, el cual es recomendado por la OMS para instituciones.¹ El día cama (número de camas disponibles en un periodo dado) puede ser un concepto variable entre países, regiones y hospitales, por lo cual debe ser ajustado por el índice de ocupación en el período de tiempo. Esto ha sido difícil de determinar en varios estudios, lo cual dificulta la comparación.

Una de las limitaciones del estudio es la exclusión de pacientes de urgencias, cirugía y UCI, lo cual no permite extrapolar los resultados para efectos de comparación interinstitucional. Tomamos esta muestra bajo la presunción de que esta puede describir mejor el perfil de utilización de analgésicos opioides por parte del personal no especialista en dolor. Parte importante de la prescripción de opioides fuertes es generada por los servicios de anestesiología durante el periodo intraoperatorio, en la unidad de cuidados posanestésicos y en la UCI, con autonomía en su formulación, no siendo representativas de las especialidades tratantes. El mismo principio es aplicado al servicio de urgencias dado que el manejo inicial lo realizan los médicos de urgencias.

Tomamos como estrategia de tamizaje dos puntos para la medición del diligenciamiento de escalas de dolor durante el tiempo de hospitalización. Se encontró muy bajo el uso de las herramientas de valoración del dolor en pacientes sometidos a terapia opioide, siendo casi nulo al egreso hospitalario. Esto puede ser debido a la falta de socialización de los protocolos de manejo de dolor institucional. Se recomienda la inclusión de una escala unificada, validada en la historia sistematizada, de obligatorio diligenciamiento en las evoluciones diarias.

Al determinar el perfil de uso de analgésicos opioides fuertes en las poblaciones específicas de cada especialidad y cuantificar el uso de un segundo opioide, hemos encontrado un grupo de patologías específicas en las cuáles se deben establecer activas medidas de intervención temprana, como interconsulta preventiva a la unidad de dolor, diligenciamiento obligatorio de escalas de dolor y sedación para lograr un adecuado control del dolor.

La DDD para medicamentos opioides no analiza variaciones interindividuales en las dosis, ni concomitancia con un segundo opioide.^{1,12} Esta es una de las fortalezas del estudio al realizar un análisis de concomitancia con segundos opioides y relacionarlo con la población de impacto. No tenemos registro de estudios previos similares, en los que se combinen medidas farmacoepidemiológicas como es el DHD con parámetros de valoración de dolor y características poblacionales enfocadas a una población específica hospitalaria, como son los pacientes en pisos con consumo de opioides. Seguiremos trabajando en esta dirección para buscar estandarizar un formato de estudio mixto que permita un diagnóstico inicial asertivo en subpoblaciones, en la búsqueda de establecer estrategias de intervención eficientes en dolor.

Conclusiones

Los estudios de utilización de medicamentos son una herramienta importante a nivel hospitalario para determinar fortalezas y debilidades del manejo analgésico opioide.

En la actualidad no hay una herramienta estandarizada para la monitorización de la terapia analgésica en la institución.

El tramadol es el principal opioide prescrito en hospitalización. El consumo de opioides fuertes a nivel institucional es bajo. Se deben fortalecer y desarrollar las guías de uso analgésico hospitalario y criterios de interconsulta a la unidad de dolor a nivel institucio-

nal. Este estudio propone un modelo diagnóstico y de seguimiento de la terapia analgésica opioide en hospitales de cuarto nivel. Se debe replicar en forma periódica para valorar los resultados de las estrategias educativas para lograr un hospital sin dolor. Se necesita diseñar un modelo de estudio que permita realizar búsqueda activa de poblaciones en riesgo de presentar dolor severo en las instituciones de cuarto nivel, con el fin de generar estrategias de manejo tempranas para mejorar la calidad de vida del paciente hospitalizado.

Referencias

1. WHO. Introduction to drug utilization research. Oslo: WHO; 2003.
2. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg*. 2007; 105:205-21.
3. Cousins MJ, Lynch ME. The Declaration Montreal: access to pain management is a fundamental human right. *Pain*. 2011; 152:2673-4.
4. Safe use of opioids in hospitals. *Sentinel Event Alert*. 2012; (49): 1-5.
5. Dukes MN. Drug utilization studies: methods and uses. Introduction. *WHO Reg Publ Eur Ser*. 1993; 45: 1-4.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. Oslo: WHO; 2013.
7. Gómez Salcedo P, Herrero Ambrosio A, Muñoz y Ramón JM. Estudio de utilización de analgésicos opiáceos en un hospital general universitario. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2009; 16 (7):373-80.
8. Vatanpour H, Sufi H, Salamzadeh J, Hajebi G. Drug utilization review of parenteral analgesic opioids in Amir-al-momenin hospital at 1390 in Zabol-Iran. *Res Pharm Sci*. 2012; 7(5): S475.
9. Duthey B, Scholten W. Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47: 283-97.
10. McNicol E. Opioid analgesics: administration issues, side-effect management, and equianalgesic conversion. *Adv Stud Pharm*. 2008; 5(1): 16-25.
11. WHO. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd. Ed. Geneva: WHO; 1996.
12. Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.



FRECUENCIA DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

SERIE DE CASOS

Carlos H. Pérez MD*, Miryam P. de Amaya**, Astrid C. López MD***, Adriana Delgado MD****, Silvia M. Plata MD****

Resumen

El cáncer de cuello uterino resulta de una infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Las políticas mundiales de salud se basan en programas de tamizaje para disminuir la incidencia del cáncer. Se han implementado pruebas para detectar el VPH y así esclarecer informes citomorfológicos ambiguos como la atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), para optimizar el manejo de estos resultados citológicos. *Objetivos:* establecer la frecuencia de VPH de alto riesgo mediante prueba molecular en mujeres con diagnóstico de ASC-US por citología convencional en el Hospital de San José de Bogotá DC. *Métodos:* serie de casos con citología convencional, colposcopia y prueba para VPH, con seguimiento a seis meses. *Resultados:* de 121 pacientes 16% tuvieron diagnóstico de ASC-US y en 15% de estas la prueba de VPH de alto riesgo fue positiva. *Conclusiones:* la frecuencia de VPH en casos con ASC-US fue de 15%, comparable con lo reportado en la literatura, y en la totalidad de la muestra el VPH estuvo en 11.5%. De los factores de riesgo no se encontró relación con inicio temprano de relaciones sexuales y el número de compañeros sexuales.

Palabras clave: cytology, DNA probes, HPV, human papillomavirus, cervix uteri, uterine cervical neoplasms.

Abreviaturas: VPH, virus del papiloma humano; ASC-US, atipia de células escamosas de significado indeterminado; BR, bajo riesgo; AR; alto riesgo.

FREQUENCY OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN WOMEN DIAGNOSED WITH ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

Abstract

Uterine cervix cancer results from a persistent infection by the human papilloma virus (HPV). World health policies are based on screening programs to reduce cancer incidence. HPV testing has been implemented to clarify ambivalent

Fecha recibido: mayo 29 de 2014 - Fecha aceptado: junio 24 de 2014

* Médico ginecólogo. Colposcopista, Profesor Titular. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

** Bacterióloga y Citohistóloga. Docente de patólogos y citólogos desde 1967. Profesora Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

*** Residente IV de Ginecología y Obstetricia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

**** Residente III de Ginecología y Obstetricia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

cytology morphologic reports such as atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), to optimize the management of these cytology results. **Objectives:** to establish the frequency of high-risk HPV using a molecular probe in women with an ASCUS diagnosis obtained by conventional cytology at Hospital de San José de Bogotá DC. **Methods:** case series performing a conventional cytology, colposcopy HPV test and a six-month follow-up. **Results:** of 121 patients 16% had an ASCUS diagnosis and a positive high-risk HPV test in 15% of these cases. **Conclusions:** the frequency of positive HPV tests in women with an ASCUS diagnosis was 15%, comparable with that reported in literature. HPV test was positive in 11.5% of the total sample. No relation between sexual activity at an early age and multiple sexual partners was found among the risk factors.

Key words: cytology, DNA probes, HPV, human papillomavirus, cervix uterine neoplasms

Introducción

El cáncer de cuello uterino es el resultado de una infección persistente por el virus papiloma humano (VPH)¹, tiene una incidencia de 40 por 100.000 mujeres al año en países en desarrollo y es una de las causas más frecuentes de muerte en mujeres en el mundo.² Mientras América del sur y el suroccidente africano tienen una incidencia mayor de 20 por cada 100.000 mujeres por año, los países desarrollados de Europa occidental, América del Norte, Nueva Zelanda y Australia tienen una de 10 por 100.000.³ Colombia tiene una incidencia de cáncer de cuello uterino de 12.6/100.000 mujeres al año.⁴

Las políticas de salud a nivel mundial han estado enfocadas a desarrollar programas de tamizaje con citología convencional para disminuir la incidencia de cáncer de cuello uterino, con una detección precoz de las lesiones en el cérvix.⁵ En los países desarrollados, cuando lograron un adecuado cubrimiento de los programas de tamizaje, se modificó la incidencia y la mortalidad asociada con el cáncer de cuello uterino, por la detección temprana de lesiones del cérvix.⁶⁻⁸

En Colombia, durante más de 40 años los programas de tamizaje de cáncer de cérvix han tenido como herramienta la citología cérvicovaginal convencional. Los programas organizados de tamizaje en países desarrollados han disminuido la mortalidad hasta en 80%. La

reducción se explica por estrategias como educación de la población, búsqueda activa de pacientes, adecuados sistemas de información y entrega de resultados, diagnóstico y tratamiento oportunos.^{9,10} En los países en vía de desarrollo como el nuestro, los programas de tamización no han tenido el mismo impacto en la mortalidad.¹¹

El sistema de clasificación para la citología cérvico-vaginal Bethesda 2001 incluye una categoría llamada “atipias en células escamosas de significado indeterminado” (ASC-US). En esta los criterios citomorfológicos no son cualitativa o cuantitativamente suficientes para denominarse como lesión intraepitelial de bajo (LIE BG) o de alto grado. Existen otros factores que parecen estar relacionados con el resultado de ASC-US en la citología como son los cambios reactivos o reparativos/regenerativos, así como la presencia de otros microorganismos que forman parte de la flora patógena.¹²

El 99,8% de los cánceres de cérvix se asocian con infección persistente por tipos específicos de VPH. Algunos serotipos se relacionan con el desarrollo de carcinomas anogenitales (cérvix, vagina, vulva, ano, pene), por lo que son denominados como VPH de alto riesgo (VPH AR), en esta categoría se incluyen los serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73. Cerca del 70% de los cánceres se asocian con infección por VPH 16 y 18.¹³ Las técnicas basadas en la detección de antígenos o del ADN del VPH,

mediante hibridación o amplificación¹⁴ permiten esclarecer resultados ambiguos como ASC-US.¹⁵ El uso de pruebas para la detección de VPH están aprobadas en países desarrollados como Estados Unidos, Reino Unido y Canadá. La *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó las pruebas de VPH como método de detección en 1996.¹⁶ En Colombia esto ocurrió a través del acuerdo 029 de 2011 y las aprobó el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) para su uso en el plan obligatorio de salud. La prueba de PCR (del inglés polymerase chain reaction) para VPH (COBAS 4800) autorizada por la FDA, es específica para los VPH-AR 16 y 18, además de otros 12 serotipos asociados también con el desarrollo de cáncer de cérvix. La prueba Cobas 4800 tiene validación clínica para ASC-US y al identificar VPH-AR permite enfocar el manejo de las pacientes ya que una carga viral elevada es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma in-situ y puede predecir su aparición antes de las alteraciones en la citología cervicovaginal.¹⁴ Dada la importancia de la infección por VPH en el desarrollo de las lesiones cervicales, se hace necesario determinar cuál es la frecuencia de la infección por VPH de alto riesgo en la población colombiana y así tener en cuenta los factores de riesgo para realizar intervenciones oportunas y lograr disminuir la incidencia del tumor.

Metodología

Estudio descriptivo de tipo serie de casos, que incluyó mujeres que asistieron en forma voluntaria a las campañas de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino programadas por las facultades de citohistología y medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) durante 2011-2012. Se realizó citología convencional, colposcopia y prueba de PCR para VPH (Cobas 4800). Se excluyeron las pacientes embarazadas, célibes o que hubieran recibido tratamiento oncológico previo (radio o quimioterapia).

Las citologías cervicovaginales y las colposcopias fueron realizadas por el personal del servicio de colposcopia del Hospital de San José de Bogotá DC, y las primeras se analizaron en la facultad de citohistología de la FUCS, interpretadas según los criterios Bethesda

2001. Los casos positivos (definidos como ASC-US o mayor) y dudosos fueron revisados y firmados por un patólogo, así como el 10% de los casos negativos cumpliendo con el control de calidad interno.

A las mujeres incluidas en el estudio se practicó prueba de VPH Cobas 4800 (*Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA*) que cuenta con preparación automatizada, combinada con la tecnología de PCR en tiempo real para la amplificación y detección simultánea de 14 genotipos del VPH de alto riesgo y la identificación específica de VPH 16 y 18. La β -globina fue utilizada como control interno para la validez de la muestra. Las pruebas de PCR fueron procesadas en el laboratorio ROCHE.¹⁷

En la recolección de los datos se revisaron reportes citocolposcópicos de las mujeres que asistieron a las campañas de promoción y prevención realizadas por la FUCS (campaña N° 1: 29 de septiembre de 2011; campaña N° 2: 25 de junio de 2012). Los datos se consignaron en el instrumento de recolección incluyendo variables sociodemográficas como edad, número de compañeros sexuales e inicio de relaciones sexuales, así como los resultados de la citología convencional y en base líquida, colposcopia, biopsia (se tomó a quienes tuvieron colposcopia positiva para cambios mayores o menores) y resultados de pruebas de VPH reportados como negativos o positivos para VPH 16,18 o para otros virus de alto riesgo. A las pacientes con ASCUS se les practicó colposcopia y prueba de VPH, con control de citología y colposcopia a los seis meses.

Las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas y relativas, las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis estadístico se realizó en *Stata versión 12*. El protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación con seres humanos de la facultad de medicina de la FUCS.

Resultados

Se incluyeron 121 pacientes que asistieron a las campañas de promoción y prevención ya mencionadas. La edad mediana fue 37,5 y se incluyeron tanto mujeres en edad fértil como postmenopáusicas. La

mayoría eran multíparas y se encontró igual proporción de nulíparas y primíparas (24.1%). Se obtuvo información del número de compañeros sexuales de 110 pacientes, de las cuales 65.7% referían dos o menos (**Tabla 1**).

VPH y número de compañeros sexuales

De las mujeres que tuvieron dos o menos compañeros sexuales 11.1% fueron positivas para VPH AR, 1.38% para los serotipos 16 o 18. Con más de tres compañeros en 15.7% el resultado fue positivo para VPH de alto riesgo, 2.63 % de ellas para serotipos 16 o 18 (**Tabla 2**).

Tabla 1. Variables sociodemográficas

Características	n(%)
Edad mediana (RIQ)	37.5 (19 -72)
Antecedentes	
tabaquismo	12 (10.4)
Inicio temprano de RS	
menor a 17 años	34 (31)
mayor o igual a 18 años	75 (68.8)
Numero de compañeros	
menor o igual a 2	72 (65.4)
mayor a 3	38 (34.54)
Paridad	
nulipara	29 (24.1)
primípara	29 (24.1)
multípara	62 (51.6)
Planificación	
no planifica	31(28.1)
DIU	13 (10.74)
implante	2 (1.65)
inyectable	11 (9.09)
ligadura	33 (27.2)
píldora	8 (6.61)
preservativo	18 (14.88)
vasectomía	2 (1.65)

VPH y edad de inicio de relaciones sexuales

109 mujeres informaron la edad de inicio de relaciones sexuales, la mayoría a los 18 años o más; 14.7% de las que iniciaron antes de los 18 años fueron positivas para VPH-AR. El 10% de las que lo hicieron después de 18 fueron positivas para VPH-AR (**Tabla 3**).

VPH y población total

Del total de 121 pacientes, 10.7% fueron positivas para otros serotipos de alto riesgo mientras que sólo 1,65% lo fue para VPH-16 o 18. Ninguna presentó coinfección por VPH-16 y VPH-18 (**Tabla 4**); 24%

Tabla 2. Numero de compañeros sexuales y VPH

No. de compañeros sexuales	VPH - H	VPH 16	VPH 18
menor o igual a 2	8	1	1
mayor a 3	4	1	1
Total	12	2	2

Tabla 3. Inicio temprano de relaciones sexuales y VPH

Inicio de relaciones sexuales	VPH - H	VPH 16	VPH 18
menor a 17 años	5	1	0
mayor o igual 18 años	7	1	2
Total	12	2	2

Tabla 4. Frecuencia de VPH en citología convencional

Citología convencional	Negativa	HPV-HR	HPV-16	HPV-18	Invali-dada	
Negativa	92 (0.76)	80(0.66)	5 (0.041)	1 (0.0082)	0	8 (0.066)
ASCUS	20 (0.16)	14(0.11)	3 (0.024)	0	1 (0.0082)	3 (0.02)
LIE-BG	8 (0.06)	1 (0.0082)	5 (0.041)	1(0.0082)	1(0.0082)	0
Total	121	95	13	2	2	11

tuvieron citologías anormales, 7.5% LEI-BG y las demás ASC-US.

VPH y ASC-US

El 16.5% de las citologías realizadas correspondieron a ASC-US; de ellas el 15% cursaron con prueba positiva para VPH-AR; 5% tuvieron coinfección por VPH-AR y VPH-18 (**Tabla 4**).

VPH y colposcopia

El 15.3% de las colposcopias anómalas fueron positivas para VPH, 7.7% VPH-AR, 7.7% VPH-16 y ninguna para VPH 18. Las pacientes con colposcopias negativas presentaron menos resultados positivos para VPH (**Tabla 5**).

ASC-US y seguimiento

En las mujeres con ASC-US a las cuales se les realizó biopsia por presentar colposcopia positiva, la mayoría de los reportes correspondieron a LIE-BG. En el control a los seis meses solo 0.5% de ASC-US persistieron, ninguna presentó progresión y todas las colposcopias fueron negativas (**Tabla 6**).

Discusión

El cáncer de cuello uterino es causado por una infección persistente por VPH-AR y es en la actualidad el cáncer ginecológico más frecuente en los países en desarrollo, por lo cual es considerado un problema de salud pública en Colombia. El VPH está formado por un genoma de doble cadena de ADN y se han caracterizado más de 120 tipos, de los cuales cerca de 40 subtipos son capaces de generar infección en el tracto genital. Alrededor de 15 de estos se clasifican como HPV-AR dadas sus propiedades oncogénicas.^{18,19}

El VPH estuvo presente en 11.5% de las mujeres de 19 a 72 años incluidas en el presente estudio. La edad de presentación más frecuente fue en mayores de 30 años (57.1%). En estudios a gran escala para detectar el VPH en el momento de las pruebas de citología, como el *ARTISTIC*, que incluyó 24.510 mujeres, el 27,3% de las menores de 30 tenían VPH de alto riesgo, mientras que sólo el 6,1% de las mayores de 30 años fueron positivas para VPH de alto riesgo en el momento de la citología.²⁰ En el estudio se encontró una menor frecuencia de infección por VPH que lo reportado en la literatura mundial. Se han identificado como factores de riesgo para VPH la edad temprana de la primera relación sexual y el número de compañeros sexuales.

Tabla 5. Frecuencia de VPH en colposcopias

Colposcopia	Negativa	HPV-H	HPV-16	HPV-18	Invalidada	
Negativa	108 (0.89)	83 (0.68)	11 (0.09)	1 (0.0082)	2 (0.016)	10(0.082)
Positiva	13 (0.107)	10 (0.082)	1 (0.0082)	1 (0.0082)	0	1 (0.008)
Total	121	93	12	2	2	11

Tabla 6. Hallazgos colposcópicos y de PCR de citologías con ASC-US

ASC-US	Positiva	Negativa	invalidada	total
Colposcopia	4	16	0	20
Biopsia	3	1	0	4
Control Colposcopia	0	4	0	4
Control Citología	1	19	0	20
VPH – H	3	14	3	20
VPH -16	0	17	3	20
VPH -18	1	16	3	20

La infección por VPH en adolescentes se produce con mayor frecuencia por la susceptibilidad a la entrada y persistencia viral debida a la inmadurez estructural de la zona de transformación.²¹

En nuestro estudio las que tuvieron dos o menos compañeros sexuales (11.1%) fueron positivas para VPH-AR, mientras que 15.7% con más de tres compañeros tuvieron infección por VPH. Dichos datos se relacionan con lo reportado en la literatura mundial, sin embargo se debe tener en cuenta que no todas las pacientes incluidas en el estudio revelaron datos de su historia sexual.

Respecto a la edad de inicio de las relaciones sexuales, se identificó un mayor número de infección por VPH en quienes lo hicieron antes de los 18 años (14.7 % vs 10% en las que iniciaron vida sexual a los 18 años o más). Al igual que lo reportado antes para el número de compañeros sexuales, no todas dieron información de la edad de inicio de vida sexual, por lo cual tampoco es posible asignarlo como un factor de riesgo. Algunas de las razones por las cuales no brindaron toda la información o que pudo ser errónea, es porque pertenecen a la institución que va a observarlas y seguir las.

El ASC-US es un resultado frecuente pero tiene bajo riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical 3 ya que cerca de 75% no están relacionadas con la infección por VPH.^{22,23} Aquellas con ASC-US y pruebas positivas de VPH-AR tienen doble riesgo de desarrollar lesiones de alto grado.²⁴⁻²⁶ Alrededor de 10 a 20 % de las mujeres con ASC-US puede presentar NIC 2 o 3 subyacente y una de cada 1.000 puede tener cáncer.²⁶ Este aumento en el riesgo de quienes tienen VPH positivo y ASC-US en la citología, es una de las razones por las que es importante conocer la infección por VPH antes de definir el manejo.

La frecuencia de ASC-US encontrada en el presente estudio fue del 16.5%, lo que se considera mayor a lo reportado en la literatura mundial. El estudio *ATHENA* que incluyó 47.208 mujeres con diagnóstico citológico de ASC-US reveló una prevalencia del 4.1%.²⁷ Sin embargo, es importante tener en cuenta que fue realizado en Estados Unidos un país con menor incidencia

de patología cervical que el nuestro. El realizado en Nigeria mostró ASC-US en el 42.9% de las citologías anormales.²⁷

- Los reportes de citología anormal en el presente estudio solo correspondían a ASC-US y LIE-BG, que puede explicarse porque habían tenido citologías previas y es posible que las lesiones cervicales estuvieran identificadas. La incidencia de ASC-US en un estudio realizado en Myanmar, entre 2010 y 2011 que incluyó 1.771 casos, 762 (43,0%) tenían citología normal y 4,9% con ASC-US. Se identificó HPV-AR en 60% de las pacientes con ASC-US seleccionadas para la realización de la prueba mediante PCR, ADN de VPH-AR. Aquellas con citología anormal eran diez veces más propensas a ser VPH-AR positivas que con citología normal ($p = 0,0001$).²⁸
- En el estudio *ATHENA* se encontraron prevalencias de HVP-AR en 32.6%, HPV-16 de 8.2% y HPV-18 de 2.9%; en las pacientes con ASC-US y diagnóstico colposcópico de NIC 1, NIC 2 y NIC 3 se presentó en 10.1%, 2.2% y 2.9% respectivamente.¹³ En el presente estudio, 15% fueron positivas para VPH-AR y una de ellas fue positiva también para VPH-18. No se encontró VPH-16 en casos positivos para ASC-US.
- De las pacientes con ASC-US, 20% presentaron colposcopias satisfactorias de las cuales 15% tuvieron confirmación por biopsia de LIE-BG, lo que se correlaciona con los hallazgos del estudio *ATHENA*. No se encontraron diagnósticos de LIE de alto grado. En el seguimiento a seis meses todas las colposcopias fueron negativas, lo cual demuestra el menor riesgo de progresión de las citologías con ASC-US cuando no están relacionadas con infección por VPH.

Las limitaciones del presente estudio están dadas por la población base del mismo, ya que al ser trabajadoras de un hospital tienen mayor acceso a los servicios de salud, por lo que las pruebas de tamizaje y la detección de lesiones cervicales se harían con mayor rigor que la población general de nuestro país, lo que limita la

posibilidad de generalizar los resultados a la población colombiana, limitando la validez externa del estudio. La infección por el virus de papiloma humano continúa siendo un problema de salud en Colombia, por lo cual deben realizarse estudios con un mayor número de pacientes para poder generalizar los datos a la población colombiana.

Conclusión

La frecuencia de infección por virus de papiloma humano en las mujeres con diagnóstico de ASC-US, en el Hospital de San José fue 15%, siendo menor a lo reportado en la literatura mundial.

Declaración de conflicto de interés: el investigador principal ha sido conferencista de Laboratorios ROCHE.

Referencias

- Castellsaguè X, Llongueras S, Bosch FX. Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cuello de útero. Nuevas opciones preventivas. En: Carreras Collado R, Xercavins Montosa J, Checa Vizcaíno MA. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ. 2001;164(7):1017-25.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893-917.
- WHO, International Agency for Research On Cancer. Globocan 2012. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [monograph on the Internet]. Lyon, France: IARC, World Health Organization; 2012 [cited 2014 may 20]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- Borré Arrieta O, Redondo C. Patología premaligna y maligna de cérvix [monografía en Internet]. Cartagena, Colombia: Clínica de Maternidad Rafael Calvo; 2012 [citado 2014 mayo 20]. Disponible en: http://www.maternidadrafaelcalvo.gov.co/protocolos/PROTOCOLO_PATOLOGIA_PREMALIGNA_Y_MALIGNANA_DE_CE.pdf.
- Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. BMJ. 1994;308(6941):1407-11.
- McKinley E. Principios generales de citología. En: Atkinson BF, editor. Atlas de diagnóstico citopatológico. Madrid: Elsevier; 2011. p. 1-13.
- Tamayo R. Prólogo. En: Alonso de Ruiz P, Lazcano Ponce EC, Hernández Ávila M, editores. Cáncer cervicouterino: diagnóstico, prevención y control. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. BMJ. 1999;318(7188):904-8.
- Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet. 2004; 364(9430):249-56.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.
- Sherman ME, Abdul-Karim F. Células escamosas atípicas. En: Solomon D, Nayar R, editores. El Sistema Bethesda para informar la citología cervical : definiciones, criterios y notas aclaratorias. Buenos Aires: Journal; 2005.
- Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol. 2005;32 Suppl 1:S7-15.
- Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. Am J Clin Pathol. 2011;135(3):468-75.
- Dahl MB, Ejersbo D, Holund B. [Cause and follow-up of inadequate cervical smears in the county of Funen]. Ugeskr Laeger. 2002;164(37):4280-3.
- Colgan TJ. Programmatic assessments of the clinical effectiveness of gynecologic liquid-based cytology. Cancer. 2003;99(5):259-62.
- Castle PE, Sadorra M, Lau T, Aldrich C, Garcia FA, Kornegay J. Evaluation of a prototype real-time PCR assay for carcinogenic human papillomavirus (HPV) detection and simultaneous HPV genotype 16 (HPV16) and HPV18 genotyping. J Clin Microbiol. 2009;47(10):3344-7.
- Castellsaguè X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med. 2002;346(15):1105-12.
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology. 2005;337(1):76-84.
- Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, et al. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. Br J Cancer. 2008;98(10):1704-9.
- Roset Bahmanyar E, Paavonen J, Naud P, Salmemon J, Chow SN, Apter D, et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. Gynecol Oncol. 2012;127(3):440-50.
- ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(6):1383-92.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(5 Suppl 1):S36-42.
- Einstein MH, Martens MG, Garcia FA, Ferris DG, Mitchell AL, Day SP, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology. Gynecol Oncol. 2010;118(2):116-22.
- Gage JC, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. Comparison of measurements of human papillomavirus persistence for postcolposcopic surveillance for cervical precancerous lesions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(7):1668-74.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93(4):293-9.
- Pimentel VM, Jiang X, Mandavilli S, Umenyi Nwana C, Schnatz PF. Prevalence of high-risk cervical human papillomavirus and squamous intraepithelial lesion in Nigeria. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(2):203-9.
- Mu-Mu-Shwe, Harano T, Okada S, Aye-Aye-Win, Khin-Saw-Aye, Hlaing-Myat-Thu, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection among women with normal and abnormal cervical cytology in Myanmar. Acta Med Okayama. 2014;68(2):79-87.

MENINGITIS INFECCIOSA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y COMPORTAMIENTO CLÍNICO HOSPITAL CENTRAL DE LA POLICÍA, BOGOTÁ DC, COLOMBIA. 2004-2010

Jean Paul Vergara MD*, Wilson Puentes Cárdenas MD**

Resumen

La meningitis es la infección más común del sistema nervioso central y el grupo estudiado es importante por tener factores de riesgo diferentes a la población general. *Objetivo:* describir el comportamiento clínico, diagnóstico, tratamiento y hallazgos paraclínicos en la población con meningitis infecciosa del Hospital Central de La Policía de Bogotá DC, durante el período 2004-2010. *Materiales y métodos:* estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. Se analizaron las variables cualitativas en forma de frecuencia absolutas y relativas, las cuantitativas mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó *Pasw Statistics 18* (licencia Universidad el Bosque). *Resultados:* se estudiaron 42 pacientes con promedio de 30,44 años; 30 (71,4%) tenían comorbilidades, de ellos 25 no las tenían agudas mientras 17 pacientes (40,5%) sí. El LCR fue turbio en 31 casos (73,8%), se practicó gram de LCR en 30 muestras y fue positivo en 14 (33,3%). Siete de los 42 pacientes murieron durante el tiempo en el que padecieron meningitis (16,7%).

Palabras clave: meningitis, líquido cefalorraquídeo (LCR), comorbilidad, mortalidad, signos meníngeos.

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; MB, meningitis bacteriana; LCR, líquido cefalorraquídeo.

BACTERIAL MENINGITIS: EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND CLINICAL BEHAVIOR

Abstract

Bacterial meningitis is the most common infection of the central nervous system. This study group is important for featuring risk factors different to those of the general population. *Objective:* to describe clinical behavior, diagnosis, treatment and lab testing findings in cases of bacterial meningitis occurring at Hospital Central de La Policía, Bogotá DC, during 2004 to 2010. *Material and Methods:* case series, descriptive, observational study. Qualitative variables were analyzed using absolute and relative frequencies. The quantitative variables were determined by measures of central tendency and dispersion. The *Pasw Statistics 18* system (licensed by Universidad el Bosque) was used. *Results:* the study included 42 patients, mean age: 30.44 years; 30 (71.4%) had comorbidities, 25 were not acute, while 17 (40.5%) were. Cloudy CSF was found in 31 cases (73.8%), Gram stain was performed in 30 samples of CSF and was positive in 14 (33.3%). Seven of the 42 patients died during the period they presented meningitis (16.7%).

Key words: meningitis, cerebrospinal fluid (CSF), comorbidity, mortality, meningeal signs

Introducción

Las infecciones del SNC son una causa muy común de morbimortalidad y con el uso indiscriminado de antibióticos han aparecido nuevos agentes etiológicos, con cambio en la clínica y aumento en la resistencia bacteriana a los antibióticos convencionales. Es fundamental que tanto el neurólogo clínico como el médico general conozcan las condiciones y las características de nuestra población, para evitar retrasos en el diagnóstico y secuelas neurológicas irreversibles. Los estudios observacionales son de carácter demográfico, lo que permite que sean apropiados para establecer metas orientadas a una determinada acción. Pretendemos generar nuevas hipótesis y una línea de investigación, basados en datos de la población que se investiga.¹

La meningitis es la inflamación de las meninges producida por diversas causas, dentro de las cuales se encuentran las infecciosas que pueden producirse por bacterias, virus, hongos o protozoarios. Es la más común de las infecciones del SNC y corresponde a la invasión de la leptomeninge (píamadre y aracnoides) por vía hematógena, por contigüidad como en las sinusitis y otitis, por invasión directa como en el trauma durante procedimientos quirúrgicos.²

Epidemiología

La incidencia anual de MB en EEUU es de 2 a 10 casos por 100.000 habitantes, es más frecuente en el paciente pediátrico y las tasas de morbimortalidad en diferentes series varía del 25 a 60 %.³

Microorganismos

Con el uso de vacunas contra *Haemophilus influenzae* se ha originado un cambio en la epidemiología. En la actualidad el orden de frecuencia es *S. pneumoniae* (47%), *N. meningitidis* (25%), estreptococos del grupo B (12%) y *L. monocytogenes* (8%), esta última de predominio en adultos mayores.⁴ El *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de MB en adultos entre 19 y 60 años.⁵

Clínica

El curso clínico puede ser insidioso en el 90% de los casos o fulminante en el 10%. Entre los síntomas y signos se encuentran fiebre, cefalea, rigidez de nuca, alteración de la conciencia y convulsiones.⁶ La triada clásica (fiebre, cefalea y rigidez de nuca) solo se observa en 40% de los adultos jóvenes y 90% presenta alguno de los dos síntomas. Las convulsiones son más frecuentes en los niños, hasta una tercera parte de estos las presentará y en ellos los síntomas pueden ser inespecíficos, observando letargo, astenia, fiebre y eritema.⁷

Diagnóstico

El análisis de LCR es fundamental para el diagnóstico y tratamiento. En general las MB producen pleocitosis de predominio polimorfonuclear neutrófilo, con disminución de la glucosa y aumento de las proteínas.⁸ La inmunoelectroforesis de LCR, la aglutinación de látex y los estudios de coagulación pueden detectar antígenos bacterianos comunes en 70 a 100 % de los casos. El cultivo requiere cerca de 48 horas y es positivo en 80% de los casos de MB.⁹ En el 90% la pleocitosis es alta y con frecuencia hay más de 100 leucocitos por campo.¹⁰

Los estudios neurorradiológicos en la fase inicial la TAC puede ser normal, pero con frecuencia se puede observar realce de las meninges.¹¹ La imagen por resonancia magnética está indicada en casos complicados con síndromes convulsivos o signos focales, ya que estos estudios tienen más sensibilidad para detectar áreas focales de meningoencefalitis o vasculitis en la secuencia de FLAIR.^{12,13}

Tratamiento

La elección del antibiótico depende de los factores de riesgo, pero la mayor parte de los regímenes incluye cefalosporinas de tercera o cuarta generación.¹⁴

La ampicilina se debe utilizar ante la sospecha de *L. monocytogenes* (adultos mayores, VIH, recién

nacidos).¹⁵ Meropenem es una alternativa para las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.¹⁶ La vancomicina es una buena elección pero teniendo en cuenta que su acción en el LCR depende de la inflamación en las meninges.¹⁷

Materiales y métodos

Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. El tiempo "0" fue determinado por el diagnóstico clínico de infección del SNC (es de notificación obligatoria). Se identificaron todos los pacientes con la clasificación internacional CIE-10, por el sistema génesis a nivel país. Se revisaron un total de 304 historias clínicas con diagnóstico de meningitis. De estas, 42 cumplieron los criterios de inclusión. *Población elegible:* pacientes con diagnóstico de meningitis infecciosa en el Hospital Central de la Policía en el período 2004-2010.

Criterios de inclusión: aquellos con diagnóstico probable de meningitis infecciosa, que cumplieron con los criterios clínicos y paraclínicos. *Criterios de exclusión:* historias clínicas mal diligenciadas, datos insuficientes, diagnóstico errado, diferente y paraclínicos incompletos. *Selección de la muestra:* muestreo por conveniencia.

Resultados

Se revisaron 304 historias con diagnóstico potencial de meningitis. Se reclutaron 42 de pacientes con meningitis que cumplían los criterios de inclusión clínicos y paraclínicos entre los años 2004 y 2010. Hombres 24 (57,1%) y mujeres 18 (42,9%) (**Figura 1**). La edad promedio fue 30,44 años (D.E. + 27,39) con un rango entre 0 y 80 años. La distribución geográfica mostró 28 procedentes de Bogotá (66,7%). Los meses en los cuales hubo mayor número de consultas fueron en orden descendente: octubre (siete, 16%), noviembre (seis, 14,3%) y mayo (cinco 11,9%). En estos tres meses se efectuaron dieciocho consultas equivalentes al 42,9% del total, mostrando una estacionalidad que no coincide con los meses tradicionales de lluvia. Con respecto a los años de consulta se aprecia que la mayoría de los casos fueron diagnosticados en 2004 (once

26,2%), seguido por 2007 ocho (19,0%) y 2005 (siete 16,7%) (**Figura 2**).

En cuanto a las comorbilidades, las dividimos en generales, agudas y del SNC siendo más frecuentes las dos últimas (**Tabla 1**). En nuestra población, solo dos pacientes eran VIH positivos. Dentro de los síntomas más importantes aparece la fiebre en 33 (78,6%), seguida por cefalea en 23 (54,8%), vómito en 13 (31%) y cambios en el comportamiento 11 (26,2%). Otros síntomas como escalofrío, malestar general y enfermedad diarreica aguda, ocurrieron en 15 pacientes (53,7%) y solo seis de los 42 presentaron convulsiones (14,3%).

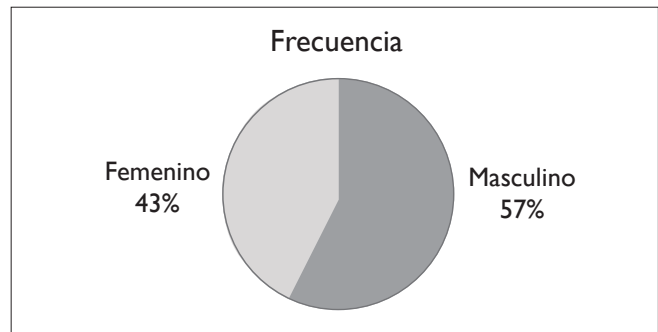


Figura 1. Distribución por género.

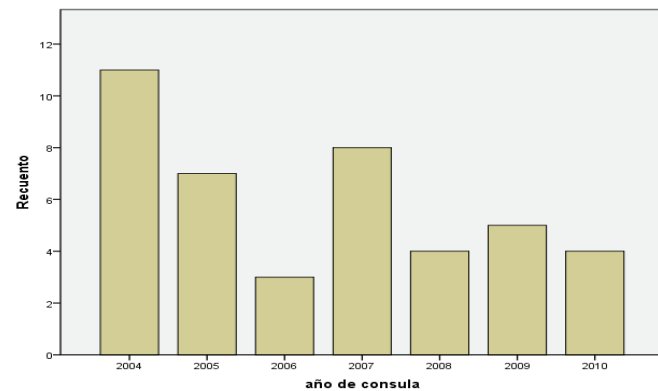


Figura 2. Frecuencia de consultas por año.

Tabla 1. Comorbilidades		
	SI	NO
Comorbilidades en general	30(71.4%)	12(28.6%)
Comorbilidades agudas	17(40.5)	25(59.5%)
Comorbilidades en SNC	13(31%)	29(69%)

Importante destacar que de los 42 con diagnóstico de meningitis, 20 (47,6%) no presentaban signos meníngeos al ingreso. Entre los 22 que tenían irritación meníngea, 19 mostraron rigidez nuchal (86%), 21 (50%) déficit neurológico y 10 tenían Glasgow menor de 15.

En cuanto a los resultados de la punción lumbar y los estudios solicitados en LCR, se encontró que este apareció turbio en 31 pacientes (73,8%). En el recuento de leucocitos en LCR la media fue de 779,33/ μ L (DE: + 790/ μ L) y el rango entre 3 y 2250/ μ L. En 30 muestras se presentó predominio neutrofílico y en seis linfocítico. En cuanto a proteínas en LCR la media fue de 188,05 mg/dL (DE: + 157,3 mg/dL) y el rango entre 1 y 621 mg/dL. La lactatodeshidrogenasa (LDH) tuvo una media de 211,42 U/mL (DE: + 396,9 U/mL) y el rango entre 4 y 1766 U/mL. La glucorraquia media de 37,47 mg/dL (DE: + 48,9 mg/dL) y el rango entre 0 y 299 mg/dL. El látex para criptococo en LCR se realizó en tres muestras de las cuales una fue positiva. Se practicó gram en 30 y en 8 de 14 (33,3%) fueron cocos gram positivos. El cultivo de LCR fue positivo en 16 muestras (38,1%) (Tabla 2). La adenosindeaminasa (ADA) se practicó en cuatro pacientes y una fue positiva iniciándose manejo para TBC (26 mg/dL).

Tipo de microorganismo	Frecuencia (%)
Cultivos negativos	19 (54,29%)
<i>Neisseria meningitides</i>	1 (2,86%)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,86%)
<i>Streptococcus pneumonia</i>	2 (5,71%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,86%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (5,71%)
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1 (2,86%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,86%)
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 (2,86%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2,86%)
<i>Listeria monocitogenes</i>	2 (5,71%)
<i>Streptococcus alphahemolyticus</i>	1 (2,86%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,86%)
<i>Micrococcus luteus</i>	1 (2,86%)
<i>Streptococcus oralis</i>	1 (2,86%)

En cuanto a pruebas sanguíneas el hemograma reveló un promedio de 12.740/leucocitos/mL con un rango entre 1.000 y 32.000/mL.

Se practicaron 34 tomografías simples de cráneo de las cuales 22 (52,4%) mostraron anomalías, seis con cambios secundarios a patologías neuroquirúrgicas, cuatro con edema cerebral difuso, de estos dos no demostraron en la resonancia magnética cerebral cambios sugestivos de meningitis aguda (Tabla 3).

El manejo de su patología infecciosa aguda en la fase inicial fue: 41 recibieron antibióticos (97,6%), cinco antivirales (11,9%) y antimicóticos cuatro (9,5%). De los 42 pacientes 33 recibieron tratamiento antibiótico combinado, siendo el más utilizado ceftriaxona más vancomicina (Tabla 4). Un porcentaje importante, 16 de 42 pacientes, requirieron unidad de cuidado intensivo (38,1%), falleciendo 5 (31,3%) (Tabla 5).

Resultado	Frecuencia (5%)
Normal	12(28,6)
Anormal	22(52,4)
Sin imágenes	8(19,0)
Total	42(100)

Antibióticos prescritos	Número de pacientes
Ceftriaxona-vancomicina	9
Ceftriaxona	5
Ceftriaxona-ampicilina	3
Ceftriaxona- ampicilina sulbactam	3
Otros	21

Pacientes	Número de pacientes
Pacientes requirieron UCI	16(38.1%)
Pacientes fallecidos en UCI	5(31.3%)
Pacientes recuperados en UCI	11(68.8%)
Total de pacientes	42 (100%)

Pacientes que ingresaron a UCI

Se describen los casos que entraron a UCI para observar el comportamiento tan agresivo de las infecciones del SNC, que tuvieron cultivo positivo.

Caso 1: recién nacida en postoperatorio de ventriculostomía por hidrocefalia con irritabilidad, fiebre, leucocitosis de 21.000/mL con neutrofilia, LCR turbio, hiperproteíorraquia e hipogluorraquia. Cultivo positivo para *Staphylococcus epidermidis* manejado con vancomicina y cefotaxime. **Caso 2:** recién nacida con status epilepticus y signos meníngeos, LCR turbio, hiperproteíorraquia, hipogluorraquia, cultivo positivo para *Chryseobacterium meningosepticum*; tratada con ceftriaxona y ampicilina. **Caso 3:** niña de 9 años con antecedente de masa carótida intracavernosa, ingresó por fiebre, cefalea y vómito, signos meníngeos positivos, LCR turbio, gluorraquia y proteíorraquia normales, cultivo positivo para *Streptococcus sanguinis* manejada con ceftriaxona y vancomicina. **Caso 4:** niño de un mes de edad con antecedentes de hipogamaglobulinemia; ingresó por fiebre y crisis convulsiva, LCR turbio, hiperproteíorraquia y gluorraquia indetectable. Cultivo positivo para *Streptococcus agalactiae*, tratado con ampicilina, ceftriaxona y cefepime. **Caso 5:** paciente de 54 años con cefalea, vómito y fiebre, signos meníngeos positivos, Glasgow 14/15, hiperproteíorraquia, hipogluorraquia, cultivo positivo para *Listeria monocitogenes*, manejada con rifampicina, fluconazol y ceftriaxona. **Caso 6:** recién nacido con fiebre e irritabilidad, incremento de leucocitos en LCR e hipogluorraquia. Cultivo positivo para *Staphylococcus epidermidis*, manejado con ampicilina y cefepime. Llama la atención que fueron pacientes en los extremos de la vida con, factores de riesgo importantes e infecciones por gérmenes atípicos.

Pacientes que fallecieron

Siete de los 42 pacientes murieron durante el tiempo en que padecieron meningitis (16,7%).

Caso 1: niño de año y medio en postoperatorio por un meduloblastoma, con neutropenia y en quimioterapia. Presentó fiebre, vómito, irritabilidad, hipogluorraquia y LDH en 1.776 U/mL. El gram de LCR mostró cocos gram positivos, no tuvimos acceso al cultivo y los antibióticos usados fueron cefepime y vancomicina. **Caso 2:** mujer de 51 años, con antecedentes de neumonía aspirativa y edema cerebral. Al ingreso fiebre, escalofrío, estupor y rigidez nuchal. Glasgow 3/15. Manejo

con ampicilina, sulbactam y ceftriaxona. No hubo cultivo. **Caso 3:** mujer de 23 años con antecedente de VIH y meningitis crónica ingresó con cefalea y fiebre, alteración del estado de consciencia y pancitopenia. Se manejó con ceftriaxona, claritromicina, trimetoprim, anfotericina y clindamicina. **Caso 4:** hombre de 20 años con cefalea, fiebre, vómito, convulsión, rigidez nuchal, pupilas mióticas al ingreso, LCR turbio, linfocitosis, hiperproteíorraquia, hipogluorraquia y cultivo negativo. Se manejó con aciclovir, ceftriaxona y vancomicina. **Caso 5:** niño de 6 meses con antecedente de parto pretérmino, bajo peso al nacer. Ingresó con fiebre, vómito, fontanelas abombadas, LCR turbio, neutrofilia, hiperproteíorraquia y gluorraquia no detectada. Cultivo positivo para *Streptococcus pneumoniae*. Tratamiento con ceftriaxona y oxacilina. **Caso 6:** mujer de 60 años con antecedente de neumonía basal derecha e insuficiencia renal crónica, ingresó por fiebre, tos, vértigo, nistagmos horizontal, Glasgow 14/15, LCR con leve hiperproteíorraquia e hipogluorraquia. Cultivo positivo para *Staphylococcus hominis*, tratamiento con vancomicina y ampicilina-sulbactam. **Caso 7:** hombre de 67 años, con antecedente de EPOC, que cursó con disartria, cefalea, fiebre, convulsión, signos meníngeos, hemiparesia derecha y LCR con hiperproteíorraquia e hipogluorraquia. Cultivo negativo. Tratado con ceftriaxona y vancomicina.

Discusión

En la presente serie de 42 pacientes predomina el género masculino, encontramos pacientes desde recién nacidos hasta ancianos, la mayoría procedentes de Bogotá, debido a que el hospital de la policía es centro de referencia. El 42,9% de las consultas se efectuaron durante los meses de octubre, noviembre y mayo. Se aprecia una tendencia a la disminución en el número de casos, con un pico en el año 2007. De las 304 historias clínicas con diagnóstico potencial de meningitis, 42 cumplieron con los criterios de inclusión.

El 71% de los pacientes tuvieron comorbilidades, 31% asociadas con el sistema nervioso central, dos fueron VIH positivos y en uno se aisló un germen atípico. Los síntomas más frecuentes fueron inespecíficos (cefalea, fiebre y vómito), lo cual puede confundirse con otras

patologías dificultando el diagnóstico. Seis pacientes (14,3%), presentaron convulsiones y veinte (47,6%) no cursaron con signos meníngeos al ingreso. Entre los 22 (86%) que tuvieron signos meníngeos, 19 (86%) mostraron rigidez nuchal. La mitad de los pacientes desarrollaron algún déficit neurológico.

El LCR fue turbio en 31 pacientes (73,8%) con valores medios de leucocitos 779,33/ μ L, de proteinoorraquia 188,05 mg/dL y de glucorraquia 37,47 mg/dL. Sigue siendo esta la herramienta principal para el diagnóstico, los que estuvieron en UCI y los que fallecieron tenían cambios importantes relacionados con la severidad de la patología.

Dentro de las neuroimágenes predominó el uso de la TAC simple, de las cuales el 52,4% fue anormal, sin mostrar las características típicas que se describen en la literatura médica. El tratamiento antibiótico combinado más usado fue ceftriaxona y vancomicina sin que haya unidad de criterio en el inicio de la antibióticoterapia implementada en los pacientes por lo bizarro de los síntomas iniciales; 38,2% necesitaron UCI y cinco fallecieron; otros dos murieron sin haber requerido UCI, cifra importante para una patología no tan frecuente. Fallecieron más los pacientes en extremos de la vida, con múltiples comorbilidades y que requirieron manejo en UCI. Seis de estos fallecidos tenían factores de riesgo importantes para mortalidad por meningitis.

En los microorganismos aislados no se aprecia una frecuencia importante de alguno de ellos. Estos fueron: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* y *Listeria monocitogenes*, cada uno con dos casos y un porcentaje de 5,71%. Las bacterias tradicionales como el meningococo no son tan comunes, lo cual nos sugiere que los gérmenes etiológicos están cambiando y la mortalidad estuvo asociada con gérmenes no tan frecuentes y con comorbilidades múltiples.

El presente estudio nos invita a pensar en meningitis como diagnóstico diferencial, vemos que sigue siendo una patología con una alta morbimortalidad y es obligatoria pensarla cuando nos encontremos frente a un

paciente con síntomas como cefalea, fiebre y vómito. Sugerimos realizar estudios observacionales analíticos para identificar factores de riesgo asociados con mortalidad por meningitis infecciosa.

Referencias

1. Medina MI, Sánchez Pérez E, Daza Barriga JS, Yepes Sanz M, Duque Samper A, Roncallo del Portillo A, et al. Enfermedades infecciosas del Sistema Nervioso Central. Toro Gómez J, Yepes Sanz M, Palacios Sánchez E. Neurología. 2a ed. Bogotá: Manual Moderno; 2010. p. 255-316
2. Roos KL, Tunkel AR, van de Beek D, Sheld WM. Acute Bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. Infections of the central nervous system. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott William Wilkins; 2004. p. 365-419.
3. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21(3):519-37.
4. Tique V, Alvis N, Parodi R, Bustos A, Mattar S. Meningitis agudas en Córdoba, Colombia 2002-2004. Rev. salud pública. 2006; 8 (Sup.1): 33-46.
5. Grupo GREBO. Información resistencia bacteriana 2007-2008. Bogotá: Grebo; 2009.
6. Molina SI, Pérez AR, García M. Meningitis bacteriana: estudio georreferencial en ciudad de La Habana durante 1998. Rev Cubana Med Trop. 2001; 53: 204-11.
7. de Oliveira Rossoni AM, Dalla Costa LM, Bonato Berto D, Santos Farah S, Gelain M, de Cunto Brandileone, MC, et al. Acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* resistant to the antimicrobial agents and their serotypes. Arq Neuro-Psiquiatr. 2008; 66(3-A): 509-15.
8. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. Does this adult patient have acute meningitis?. JAMA. 1999; 282(2):175-81.
9. Schut ES, Westendorp WF, de Gans J, Kruyt ND, Spanjaard L, Reitsma JB, et al. Hyperglycemia in bacterial meningitis: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2009; 9:57.
10. Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. Scand J Infect Dis. 2009; 41(5):348-54.
11. Restrepo Jaramillo BN, Aguirre C, Upegui G, Carrizosa J. Características del manejo hospitalario y oportunidad de la consulta en pacientes con meningitis por *Neisseriameningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo B. Medellín, Colombia. CES Med. 2005; 19(2):47-55.
12. Castañeda Orjuela C, Alvis Guzmán N, de la Hoz Restrepo F. Impacto de la enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* en población adulta mayor en Bogotá, Colombia, 2008. Rev. salud pública. 2010; 12(1): 38-50.
13. Agudelo CI, Sanabria OM, Ovalle MV. Serogroup Y meningococcal disease, Colombia. Emerg Infect Dis. 2008 Jun; 14(6):990-1.
14. Rubinsky RO. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiología y resistencia antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica. Rev Chil Infect. (2001); 18 (Supl. 1): 10-14
15. de Carlos D, Jordá R, Hidalgo O, Salas A. Tratamiento de las meningitis agudas bacterianas [monografía en Internet]. Islas Baleares: El Comprimido; 2002. [citado 2014 mayo 20]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTMENINGITIS.pdf>
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases, Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. Pediatrics. 1996; 97:404-12.
17. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. Infect Dis Clin N Am. 2009; 23(3): 609-23.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL METASTÁSICO A UN DEDO

Constanza Franco MD*; Edgardo Yaspe MD**, Rafael Parra Medina MD***

Resumen

Las metástasis cutáneas pueden ocurrir como primera manifestación de un carcinoma primario desconocido. Su presentación es rara, pueden debutar como un cuadro infeccioso, doloroso y son de mal pronóstico. Los tumores primarios más frecuentes que pueden comprometer la piel son de mama, pulmón, riñón y tracto gastrointestinal. El siguiente caso es de una paciente con metástasis de origen endometrial al primer dedo de la mano derecha.

Palabras clave: metástasis, adenocarcinoma, endometrio, cutánea.

ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA METASTATIC TO A FINGER

Abstract

Cutaneous metastases may occur as the initial manifestation of primary internal malignancy. They are uncommon and may present initially as a painful infectious lesion with poor prognosis. Breast, lung, kidney and gastrointestinal primary tumors are the commonest malignancies metastasizing to the skin. The following case corresponds to a woman who developed a cutaneous metastasis on the first finger of the right hand in relation to her initial endometrial cancer.

Key words: metastasis, adenocarcinoma, endometrium, cutaneous

Introducción

Las metástasis cutáneas son una manifestación rara de un tumor maligno primario desconocido, y se pueden manifestar como un cuadro infeccioso. Los tumores malignos que más lo hacen son los de mama, pulmón, riñón y menos común los de origen gastrointestinal.¹ El compromiso cutáneo por carcinoma de endometrio

suele ocurrir en lugares cercanos como vulva y vagina, pero a distancia es exótico.

Caso clínico

Paciente de 66 años que consulta por dolor severo en primer dedo de la mano derecha secundario a trauma. Se realizó drenaje de la lesión interpretada como he-

Fecha recibido: junio 4 de 2014 - Fecha aceptado: julio 10 de 2014

* Residente III de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Patólogo oncólogo. Profesor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

*** Residente I de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

matoma y el material fue enviado a patología donde se diagnosticó un carcinoma metastásico. Se tomó radiografía que muestra una lesión lítica en la falange distal. Dentro de los antecedentes de importancia estaba cáncer de endometrio previo e histerectomía abdominal ampliada. En el examen físico se encontró en la falange distal colección con signos de sufrimiento en la piel y dolor a la palpación. Con el reporte de patología y los hallazgos clínicos e imagenológicos se sospechó metástasis y se decidió llevar a cirugía.

En el servicio de patología se recibió producto de amputación a nivel de la articulación metacarpofalángica. En la superficie externa se observó ensanchamiento de los dos tercios distales de coloración violácea (**Figura 1**). A los cortes transversales se identificó una masa friable, de consistencia blanda de 4x4 cm que ocupaba la dermis, el tejido celular subcutáneo y todos los compartimentos, con destrucción total de las falanges media y distal. Al microscopio se vió una lesión tumoral maligna de células grandes con núcleos pleomórficos, nucléolos prominentes, que forman acinos y mitosis atípicas, de tipo adenocarcinoma moderadamente diferenciado con áreas de patrón endometriode e invasión vascular que compromete la dermis y el tejido celular subcutáneo (**Figura 2**). Se realizaron estudios de inmunohistoquímica los cuales mostraron positividad en las células tumorales para queratinas AE1/AE3, CK 7, CEA, beta catenina y vimentina, con negatividad para CK 20, estrógenos y GCDFFP-15 (**Figura 3**). Los hallazgos histológicos y la inmunohistoquímica favorecieron una metástasis de origen primario en endometrio.

Discusión

Las metástasis cutáneas representan el 2% de todas las neoplasias² y por lo regular aparecen de forma tardía o como presentación inicial del tumor primario.³ De estos, las más frecuentes que pueden comprometer la piel son de mama, riñón y tracto gastrointestinal.² El adenocarcinoma de endometrio puede afectar la piel en cerca de 0.8%⁴ en especial en zonas cercanas como vulva y vagina.⁵ Las metástasis pueden ser nódulos, pápulas, úlceras, placas o masas, siendo más común las primeras. El tamaño varía entre 1 y 3 cm y suelen

tener un crecimiento rápido.⁶ En la histología afectan la dermis y pueden tener un patrón nodular, infiltrante, difuso o intravascular.⁶ Casi siempre las de origen endometrial se localizan en el tejido celular subcutáneo



Figura 1. Producto de amputación metacarpofalángica.

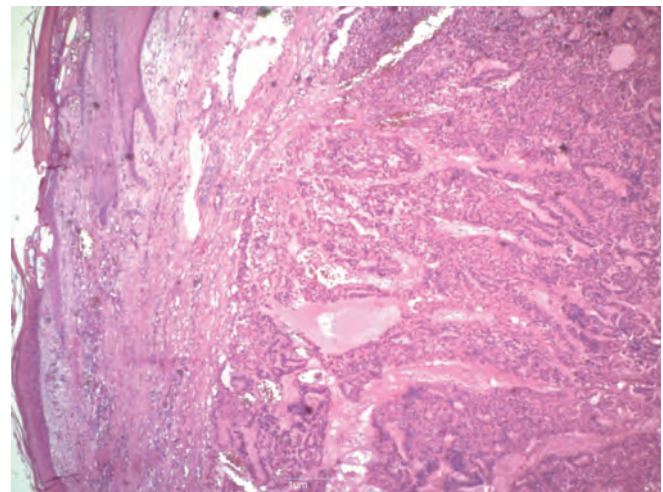


Figura 2. Con la coloración H-E la imagen muestra epidermis de aspecto normal. En la dermis hay una lesión tumoral maligna de células grandes con núcleos pleomórficos, nucléolos prominentes que forman acinos, con mitosis atípicas, características de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

y son masas no dolorosas a la palpación.⁷ La presencia de metástasis en los dedos por adenocarcinoma endometrial es extremadamente rara y a menudo la invasión tumoral se inicia como compromiso óseo hasta invadir la epidermis.⁸

Los tumores endometriales con compromiso de la piel tienen mal pronóstico debido al tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor y el compromiso cutáneo.⁹ En este caso se inició la búsqueda del primario a partir de la metástasis, para lo cual se realizaron estudios de inmunohistoquímica. La recomendación para el tratamiento es la resección de la lesión, sin embargo por el compromiso que tienen estos pacientes el manejo se convierte en paliativo.¹⁰

Al sospechar un carcinoma de origen primario desconocido, la identificación se enfoca por las características histológicas y la inmunohistoquímica, analizando la expresión de los antígenos. En este caso la positividad para CK7, betacatenina, CEA, vimentina y sin expresión de CK20 y GCDFP-15, descartaron el origen en colon o mama y favorecieron el de endometrio.^{11,12}

Conclusión

Las metástasis cutáneas de carcinoma de endometrio son raras y con compromiso a dedo son exóticas. Los

hallazgos histológicos y el perfil de inmunohistoquímica favorecieron el origen endometrial y descartaron el origen en colon o mama.^{11,12}

Referencias

1. Diez Recio E, Sanchez Herreros C. Metástasis cutáneas de presentación atípica de adenocarcinoma de probable origen endometrial. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2009; 37(4):184-8.
2. Nashan D, Meiss F, Braun-Falco M, Reichenberger S. Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Ther*. 2010;23(6):567-80.
3. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Aug; 33(2 Pt 1):161-82.
4. Lerner LB, Andrews SJ, Gonzalez JL, Heaney JA, Currie JL. Vulvar metastases secondary to transitional cell carcinoma of the bladder. A case report. *J Reprod Med*. 1999 Aug; 44(8):729-32.
5. Atallah D, el Kassis N, Lutfallah F, Safi J, Salameh C, Nadiri S, et al. Cutaneous metastasis in endometrial cancer: once in a blue moon - case report. *World J Surg Oncol*. 2014 Jan; 12:86.
6. Fernandez-Flores A. Cutaneous metastases: a study of 78 biopsies from 69 patients. *Am J Dermatopathol*. 2010 May; 32(3):222-39.
7. Zahra F, El M, Hottinger A, Claude A. Cutaneous Metastasis of Endometrial Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *J Clin Gynecol Obstet*. 2012;1(1):19-23.
8. Cohen PR. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg*. 2001 Mar; 27(3):280-93.
9. Elit L, Lukka H, Friedman E. Cutaneous metastasis of papillary serous uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2001 Jul; 82(1): 208-11.
10. Awtrey CS, Cadungog MG, Leitao MM, Alektiar KM, Aghajanian C, Hummer AJ, et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006 Sep;102(3):480-8.
11. Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, editors. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. 6th ed. New York: Springer; 2011.
12. Susan C. Lester SC. *Manual of surgical pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.



ENANISMO: REPRESENTACIONES ARTÍSTICAS EN AMÉRICA PREHISPÁNICA Y OTRAS SOCIEDADES

Hugo Sotomayor Tribín MD*

Introducción:

La representación de patologías en el arte en las sociedades prehispánicas de algunas regiones que hoy corresponden a México y Guatemala núcleos de la llamada Mesoamérica arqueológica, Costa Rica, Colombia y Ecuador constituyentes en términos arqueológicos a la América intermedia y Perú y Bolivia definatorios de los Andes centrales, es una fuente muy importante para conocer la paleopatología de la América antigua o precolombina, aún de las sociedades que no dejaron o que se desconocen estos testimonios artísticos.

Las sociedades que dejaron piezas de arte de gran significación para la paleopatología fueron aquellas que superaron el modo de producción de cazadores recolectores, los hábitos de la vida nómada y que alcanzaron ciertos niveles de especialización en la producción de bienes agrícolas. Ellas constituyen en general los desarrollos regionales, preclásicos, clásicos y posclásicos, que se extienden en el tiempo desde las más antiguas alrededor del 1500 a.C como la mexicana Olmeca, hasta las más recientes en el siglo XV como la colombo ecuatoriana Nariño-Carchi.

Este arte de importancia para los estudios de la paleopatología para ser valorado en su completo significado médico patológico, debe ser contrastado, complementado y contextualizado con los datos que cada día se obtienen del estudio con metodologías modernas, como las imágenes diagnósticas y las técnicas moleculares de los diferentes tipos de restos humanos

(huesos, dientes, momias, fitolitos, coprolitos, etc.), así como los derivados de las interpretaciones que puedan hacerse de las tempranas informaciones históricas que sobre las sociedades indígenas dejaron los cronistas españoles y de otras naciones, y de las etnohistorias que los científicos sociales han podido reconstruir de los herederos y descendientes de los responsables de aquel arte.

Una fuente importante, no para el análisis del tipo de patología representada según la taxonomía médica científica moderna, sino para el estudio del significado, el simbolismo o la metáfora de la deformidad, el defecto, la mutilación o la enfermedad, es con seguridad escuchar y estudiar lo que sobre esas representaciones dicen, a partir de un pensamiento analógico, los chamanes de las supérstites culturas o sociedades indígenas de América.¹

El arte de las representaciones patológicas no sólo es útil para la paleopatología en sentido estricto, sino que como construcción simbólica está en capacidad de ofrecernos, si lo sabemos ver, una gran ventana para conocer mejor los constructos sociales sobre el cuerpo, la salud-enfermedad y la arqueomedicina de los pueblos antiguos.

Las representaciones de las patologías en el arte no sólo son una fuente, concebida por muchos como de menor valor o blanda en comparación con la de mayor valor o dura que representan los estudios sobre los restos humanos, para la cada día más científica paleopatología, sino también es una fuente de enorme importancia para la antropología médica.

Fecha recibido: mayo 8 de 2014 - Fecha aceptado: julio 30 de 2014

* Coordinador del Grupo de Antropología Médica y de la Salud de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

El arte es metonímico, metafórico, polisémico y en no pocas veces anticipa y esclarece los caminos del saber, en apariencia unívoco y monosémico de las ciencias, en especial de las que se llaman sociales o humanas de las que en mucho se nutre la medicina y la patología.

Estas precisiones sobre el arte y las representaciones de las patologías en el se ven bien en los apartes que sobre algunas personas diferentes en las sociedades aztecas e incas escribieron Hernán Cortes, Bernal Díaz del Castillo y Felipe Guaman Poma de Ayala.

Hernán Cortes relata en sus **Cartas de la Conquista de México**, que “[*Muteczuma*]...*Tenía en esta casa un cuarto en que tenía hombres y mujeres y niños blancos de su nacimiento en el rostro y cuerpo y cabellos y cejas y pestañas*”... “*Tenía una casa donde tenía muchos hombres y mujeres monstruos, en que había enanos, corcovados, y otros con otras diformidades, y cada una manera de monstruos en su cuarto por sí; e también había para éstos personas dedicadas para tener cargo dellos*”.²

Bernal Díaz del Castillo cuenta en su **Historia verdadera de la conquista de la Nueva España** que en las residencias de “[*Montezuma*]...*estaban unos indios corcovados, muy feos, porque eran chicos de cuerpo y quebrados por medio de los cuerpos, que entre ellos eran chocarreros; y otros indios que debían ser truhanes, que le decían gracias, e otros que le cantaban y bailaban, porque el Montezuma era muy aficionado a placeres y cantares, e a aquéllos mandaba dar los relieves y jarros del cacao*”.³

Felipe Guaman Poma de Ayala escribió, en su obra **Nueva crónica y buen gobierno** sobre la situación de las personas con defectos físicos, en el Perú: “*En esta calle del quarto de los enfermos y liciados, cojos y mancos y tullidos, upa, mudo; nausea, ciego; uncoc, enfermo; uinay uncoc, tullido; maquin paquisca, manco; hanco, coxo. Estos servían de pasatiempo, hablar y cjocarrear, como son enanos, tinre, uayaca; cumo, corcobado; chicta cinca (naríz partida). Cada uno de los que podían trabajar y ayudar, los que tenían ojos servían de mirar, los que tenían pies andaban,*

los que tenían manos texían y servían de despenseros y quipo camayos, mayordomos. Éstos cada uno les casaban con su igual para multiplicar y servían en todo lo que pudían ...Le casaban al ciego con otra ciega, al cojo con otra coja, al mudo con otra muda, el enano con enana, al corcobado con corcobada, el naríz hendido con otra de naríz hendida, para el multiplico del mundo....Y éstos tenían sus sementeras, casas, eredades y ayuda de su servicio y ancí no avía menester hospital ni limosna con esta horden santa y pulicía deste rreyno...”.⁴

Las anteriores observaciones del conquistador de México, el sacerdote cronista y el cronista de ascendencia incaica sobre lo que ellos vieron en los imperios azteca e inca, muestran una realidad que bien pudo ser diferente o parecida a la de las sociedades indígenas americanas, que no llegaron al nivel político administrativo de Estado y se quedaron en el nivel de cacicazgos.

Múltiples testimonios recogidos a lo largo de todo el continente americano señalan la muy frecuente práctica del infanticidio sobre niños nacidos con evidentes defectos físicos congénitos como son los que generan reducción corporal (microtia, mano hendida, labio leporino) y duplicación de estructuras (polidactilias, siameses, etc.). El infanticidio o abandono de uno o los dos gemelos fue y es todavía una práctica frecuente entre varias comunidades indígenas en algunas partes de América, como es el caso de Colombia, muy asociada con el concepto de duplicación de estructuras y seres.

Como la mayor parte de los casos de enanismo que sobreviven después del parto, no se pueden diferenciar con facilidad de los recién nacidos normales y como no tenían una reducción o duplicación de alguna parte del cuerpo, con seguridad lograron llegar a tener varios meses de edad y así recibir un nombre tribal cuando fueron caracterizados como tales. A partir de ese momento se consideraban como seres dotados de características y poderes especiales. La anterior consideración explicaría el por qué de la frecuente representación de enanos en el arte prehispánico americano.

Material y métodos

Para la elaboración de este estudio comparativo de obras de arte con representaciones de enanismo en Mesoamérica, América intermedia y los Andes centrales con las de las culturas del antiguo Egipto, grecorromanas y las europeas a partir del siglo XV, se tomó como punto de partida la colección que el autor de estas líneas guarda y que está constituida por cerámicas de las culturas Tumaco-La Tolita, Jama-Coaque, Nariño-Carchi, Malagana y Sinú y Momil, que ha presentado en diferentes publicaciones⁵⁻⁹ y por fotografías de esculturas en piedra y cerámicas de culturas mexicanas, guatemaltecas, costarricenses, ecuatorianas, peruanas y bolivianas, obtenidas de diferentes libros. Entre ellos los titulados *Arqueomedicina de Colombia prehispánica* y *Aproximaciones a la paleopatología en América Latina* que el autor tuvo oportunidad de producir, el primero en dos ediciones, 1992 y 1999 y el segundo en 2007 con el auspicio de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, la Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina (ALANAM) y el Convenio Andrés Bello. Para la comparación con la cultura del antiguo Egipto y de las antiguas Grecia y Roma se tomaron dos ejemplos muy conocidos del primero y seis de la cultura grecorromana. Para hacerlo con la cultura europea del siglo XV en adelante se tomaron doce ejemplos de las grandes obras pictóricas.

Por razones de diagnóstico moderno se tomó como caso de enanismo en el arte las personas representadas con rostro de adulto que es más pequeño de lo habitual, dentro del conjunto de la producción artística de la cultura que creó la obra de arte, y que presente o no una alteración en las proporciones corporales según el estilo artístico de la cultura que creó esa obra de arte.

Con el propósito de hacer el estudio de los enanismos precolombinos se escogieron treinta y un ejemplos de esta patología de la producción artística prehispánica y el cuadro clínico se dividió, con base en las posibilidades que ofrecen las piezas de arte analizadas aquí, en inespecífico y específico. En el primer caso se tomaron veintidós ejemplos: ocho figurinas líticas de las que tres son olmeca, dos maya y tres Tiwanaku, cinco cerámicas mayas, una Colima de México, otra de

posible origen de la cultura Malagana, una cerámica Tumaco-La Tolita y seis pinturas mayas. Del grupo de enanismos con diagnóstico específico se seleccionaron nueve ejemplos: seis cerámicas Tumaco-La Tolita, una Malagana, una cerámica Azteca y otra Chimú.

El primer ejemplo de la cultura del antiguo Egipto pertenece a la VI Dinastía del Imperio Antiguo (2320 -2250 a.C.) y el segundo a la época grecorromana. Los seis ejemplos griegos son de cerámicas de pinturas rojas de los siglos IV a II a.C.; el romano, al parecer recuperado en las excavaciones de las dos ciudades sepultadas por la erupción del volcán Vesubio, Pompeya y Herculano. Se muestra al dios hindú Visnú convertido en un enano. Los ejemplos de Europa son doce bellas pinturas que van desde el siglo XV al XVII. Un total de veintiún ejemplos no prehispánicos.¹⁰ Contrasta con esta abundancia de representaciones del enanismo en el arte, los pocos esqueletos de acondroplásicos, que el autor sepa, se han encontrado en las excavaciones arqueológicas.¹¹⁻¹³

Enanismo prehispánico inespecífico

Si bien para efectos operativos aquí se entiende por enanismo inespecífico los casos en que la elaboración de la representación artística solo permite apreciar el aspecto general de la desproporción corporal y baja talla, es necesario recordar que el enanismo más frecuente es el acondroplásico ya que tiene una frecuencia de aparición de un caso por cada quince mil o veinte mil nacidos vivos.

En la ciencia moderna las causas pueden ser de origen hormonal, nutricional, por cuadros sindromáticos de muy baja talla con displasias no óseas, de talla baja moderada acompañada de anomalías faciales o genitales, trastornos de depósito, baja talla por defectos de las extremidades, por osteocondrodisplasias o por osteocondrodisplasias con osteopetrosis, como manifestaciones principales.¹⁴

Todos los casos de enanismo inespecífico y específico presentados en las siguientes representaciones artísticas parecen corresponder a osteocondrodisplasias y

baja talla por defectos en las extremidades, y a un caso de trastorno de depósito. No hay ejemplos de causas hormonales y/o nutricionales.

En 16 pequeñas figurinas de personajes masculinos, ocho de piedra que corresponden a tres Olmeca (**Figuras 1, 2 y 3**), dos Mayas de Guatemala (**Figuras 4 y 5**) y tres Tiwanaku (**Figuras 6, 7 y 8**), cinco cerámicas Maya (**Figuras 9, 10, 11, 12 y 13**), una Colima (**Figura 14**), una posible de la cultura Malagana (**Figura 15**) y otra Tumaco-La Tolita (**Figura 16**), se aprecia con claridad la desproporción corporal y el acortamiento de talla en doce de los ejemplos y la baja talla asociada con giba en los tres de la cultura Tiwanaku y en el de la Colima .

Una pieza lítica Olmeca (**Figura 3**) que no aparenta tener enanismo pero si una desproporción corporal, le falta el miembro inferior derecho y muestra un aumento impor-

tante del grosor del pie y la pierna izquierdos, que hacen recordar un cuadro de linfedema congénito o adquirido y una expresión de sufrimiento representada en el gesto de tener las manos en el pecho y un rostro borroso.

Dos esculturas líticas Olmeca (**Figuras 1 y 2**) y dos cerámicas Maya, una de la isla mexicana de Jaina (**Figura 13**) y otra de la guatemalteca Tikal (**Figura 9**), revelan personajes cortos de estatura a expensas en especial de los miembros inferiores. Las esculturas líticas Maya de Guatemala solo revelan la pequeña talla (**Figuras 4 y 5**). La primera y segunda figurinas líticas bolivianas de la cultura Tiwanaku, muestran dos pequeños personajes gibados. (**Figuras 6 y 7**).

Una tercera figurina lítica boliviana de la cultura Tiwanaku, muestra a un personaje enano con una gran giba y un enorme pene erecto (**Figura 8**). El enanismo con acortamiento de las cuatro extremidades se aprecia en



Figuras 1, 2 y 3. Figuras masculinas Olmeca en piedra.



Figuras 4 y 5. Figuras masculinas Mayas en piedra.



Figuras 6 y 7. Figurinas míticas bolivianas con personajes gibados.

adornados personajes Mayas de Guatemala elaborados en cerámica (**Figuras 9,10,11,12 y 13**).

La cerámica Colima muestra a un personaje enano de extremidades cortas y una giba dorsolumbar (**Figura 14**). En la segunda de ellas, de origen incierto, posiblemente de la cultura colombiana Malagana (**Figura 15**), de extremidades inferiores cortas, tocando un instrumento de viento curvo que hace recordar a las trompetas de los Moche de Perú. La cerámica Tumaco-La Tolita muestra a un enano de extremidades cortas adornado de pequeñísimas láminas de oro, engastadas en la cerámica, en la frente, orejas, abdomen, genitales, brazos y pies (**Figura 16**).

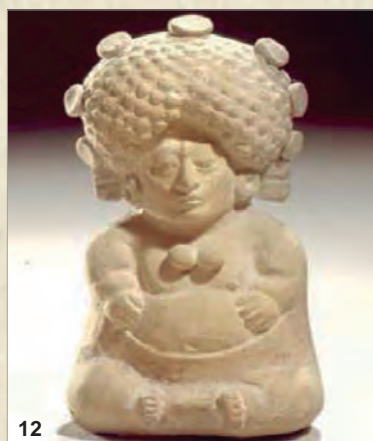
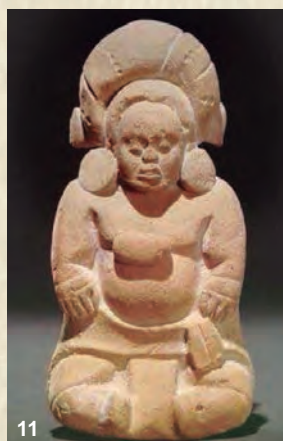
La representación de varones enanos en escenas cortesanas del mundo Maya presididas por señores de

poder, es un testimonio más del papel que estas personas jugaron en la vida sagrada y profana de casi todas, sino en todas, las sociedades de América precolombina, como se sabe hoy por las mitologías y etnohistorias indígenas. Pero estas representaciones no son sólo un testimonio más, sino que es único en el concierto de todas las de América antigua y además, por cierto, muy parecidas a las que se encuentran en el arte occidental y que dejan ver a personajes muy cortos de talla como ayudantes y practicantes de varios servicios en las cortes europeas.

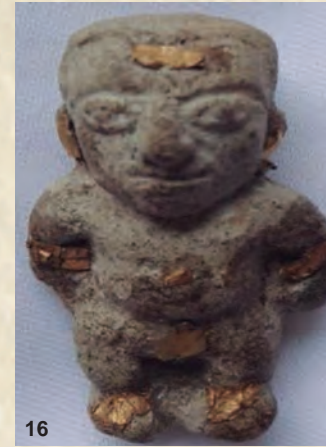
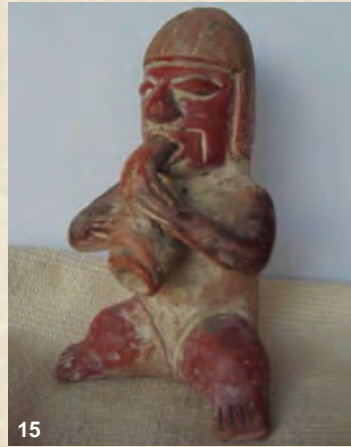
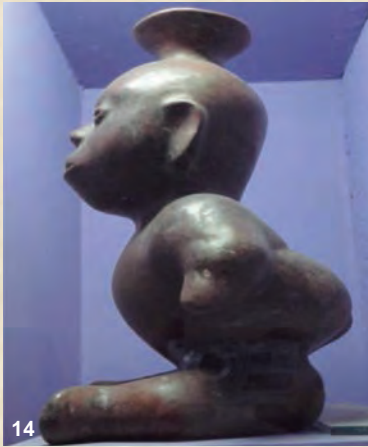
Son seis escenas las aquí representadas. La primera es un pequeño personaje acostado boca abajo sobre un ideograma de la escritura Maya. (**Figura 17**). La segunda muestra sobre una tarima a un personaje muy pequeño parado frente a un gran señor sentado y aten-



Figura 8. Figurina lítica boliviana con un enano gibado y gran pene erecto.



Figuras 9 a 13. Personajes Mayas con enanismo y acortamiento de extremidades elaboradas en cerámica.



Figuras 14,15 y 16. Cerámica Colima, posible Malagana y Tumaco-La Tolita, con enanos de extremidades cortas.



Figura 17. Personaje acostado boca abajo sobre un ideograma de la escritura Maya.



Figura 18. Enano mostrando una tabla a un atento señor con sirvientes.

dido por sirvientes ubicados atrás, mirando atento a una tabla que le presenta la diminuta persona. A la espalda del pequeño enano, pintados como si estuvieran en el piso del recinto están representados otros dos personajes especiales. El primero de ellos de corta

talla, aunque más grande que el diminuto, y el segundo de piel más oscura, al parecer jorobado. Por el orden de proximidad al gran señor pareciera que los enanos más pequeños tenían alguna prioridad sobre los menos pequeños y sobre los jorobados. La representación del

enano diminuto asociándole con una tabla que parece que leyera el gran señor, remite inmediatamente a la anterior escena descrita, la del enano acostado sobre un ideograma de la escritura Maya (**Figura 18**).

En la tercera escena se puede ver a un enano de extremidades cortas, con actitud obsecuente, a la izquierda del gran señor que dirige su atención a un viejo (**Figura 19**). En la cuarta escena un enano está en el centro

de dos grupos de guerreros con escudos, mientras que la quinta el enano aparece entre dos personajes asociados con las llamadas palmas rituales por los investigadores del mundo Maya (**Figuras 20 y 21**). En la sexta escena un enano, en el centro de ella, parece increpar a un prisionero desnudo a quien sujeta por detrás un guerrero, mientras a, la derecha de la escena, un jorobado observa como un guerrero pisotea a otro prisionero desnudo (**Figura 22**).



Figura 19. Enano mirando al gran señor y a un viejo.



Figura 20. Enano con guerreros.



Figura 21. Enano con palmas rituales Mayas.



Figura 22. Enano que inyecta a un prisionero desnudo, a la derecha un guerrero pisotea a otro prisionero desnudo.

Tipos específicos de enanismo prehistórico

En nueve figurinas de personajes masculinos, gracias a factores como los pocos adornos y vestidos que llevan y al realismo de su elaboración, se puede intentar hacer un diagnóstico más específico del tipo de enanismo que se representa. Siete de las figurinas son colombianas: seis de la cultura Tumaco-La Tolita y una Malagana; una es mexicana, Azteca y la última es peruana, Chimú.

Una de las figuras Tumaco-La Tolita, un silbato, representa en el tronco y la cabeza a un personaje con macrocefalia, frente abombada, nariz corta en silla de montar y brazos cortos, con tocado tipo corona de cinco puntas. Con claridad es la representación del tipo más frecuente de enanismo: la acondroplasia. Al coronar a este personaje se revela la importancia que tuvo la talla corta con gran volumen de la cabeza (**Figura 23**). Una segunda figurina Tumaco-La Tolita muestra a un personaje de talla baja, miembros cortos y rostro brusco o abotagado, pero sin la macrocefalia como el anterior personaje analizado. Por estas características puede ser un caso de mucopolisacaridosis o de mucopolipidosis (**Figura 24**).

La tercera figurina Tumaco-La Tolita muestra un personaje con tronco y extremidades cortas pero sin macrocefalia. Puede estar representando una hipoacondroplasia o una pseudoacondroplasia (**Figura 25**). Por las características de acortamiento a expensas principalmente de los antebrazos y manos la cuarta cerámica Tumaco-La Tolita puede estar representando un caso de acromesomelia (**Figura 26**).



Figuras 23 y 24. La primera representa un enano acondroplásico coronado que revela su importancia. La segunda es similar con talla baja y miembros cortos pero sin macrocefalia, puede corresponder a mucopolisacaridosis o mucopolipidosis.



Figuras 25 y 26. La primera puede representar una hipoacondroplasia. La segunda con acortamiento de antebrazo y manos puede ser una acromesomelia.

El acortamiento del cuello con la gran giba que acorta el tronco y los brazos largos hacen de la quinta cerámica Tumaco-La Tolita un caso de displasia espándilo epifisaria tarda o de Morquio (**Figura 27**). Aunque con menos realismo la escultura lítica de la Malagana muestra también a un personaje que tiene todas las extremidades cortas. ¿Una displasia espándilo epifisaria, un síndrome de Morquio? (**Figura 28**).

La sexta cerámica Tumaco-La Tolita parece corresponder a un caso de una forma dominante de la displasia espándilo torácica de Jeune por la baja talla y el tórax abombado (**Figura 29**). En la cerámica de la cultura Azteca se ve a un personaje de extremidades cortas y gran cabeza, características de la acondroplasia, haciendo sonar un gran caracol (**Figura 30**). En la cerámica de la cultura peruana de Chimú se aprecia a un personaje de extremidades cortas y gran cabeza, características de la acondroplasia, tocando un tambor (**Figura 31**).

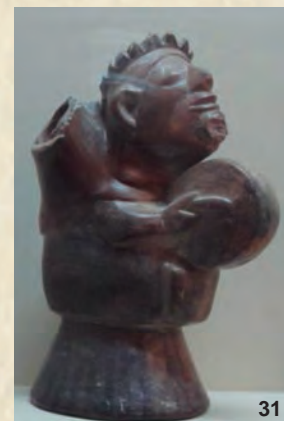
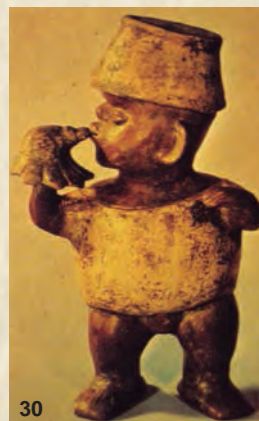
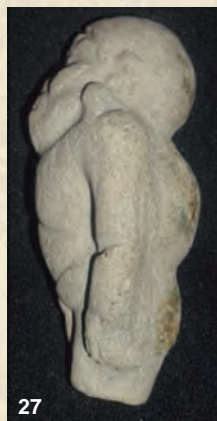
Discusión y conclusiones

El estudio de los diferentes tipos de enanismo en el arte de las culturas prehispánicas deja ver con claridad que esta característica corporal que hoy se sabe que afecta por igual a ambos sexos, en las sociedades

indígenas según la descripciones de Cortés, Díaz del Castillo y Poma de Ayala, solo fue representada en los varones en las sociedades precolombinas, tal vez como expresión de la valoración superior que les dieron a ellos y no a ellas. La figurina Tumaco-La Tolita (**Figura 16**) muestra con claridad la asociación entre el enanismo y el oro, vinculado al poder generador sagrado y masculino del sol y su color representativo, el amarillo. El oro y los enanos generan vida, aseguran el ciclo solar.

La asociación de giba y enanismo que se ve en las tres piezas de Tiwanaku (**Figuras 6,7 y 8**), en la Colima (**Figura 14**), en la Tumaco-La Tolita (**Figura 27**) y en la Malagana (**Figura 28**). La relación entre enanos y jorobados observadas en las escenas de las pinturas mayas (**Figuras 18 y 22**), además de señalar que en las primeras figurinas el enanismo se manifiesta con alteración de la columna, revela que ambas características se relacionaron en forma simbólica con ciertos factores de alto valor social.

Una de ellas fue la fuerza generatriz como se puede ver en la figurina Tiwanaku (**Figura 8**) que representa al enano gibado con un gran pene erecto, con el propósito claro de vincular a través de una asociación típica del pensamiento analógico, a la giba con la acumulación



Figuras 27 y 28. La primera con giba, cuello corto y brazos largos puede ser una displasia espándilo epifisaria. La segunda tiene todas las extremidades cortas.

Figura 29. Baja talla y tórax abombado.

Figura 30. Cerámica azteca de una acondroplasia, haciendo sonar un caracol.

Figura 31. Acondroplasia de la cultura peruana Chimú.

de poderes y al erecto pene con el poder generador de su dueño: el enano. Este personaje, tan caro a las tradiciones culturales supérstites del pueblo boliviano, Ekako o Ekeko, es la expresión pura de la fertilidad y la acumulación de bienes.

Los registros antropológicos de diferentes partes del mundo y de América en particular, señalan múltiples ejemplos de la práctica de la masturbación masculina sobre los cultivos recién sembrados. Los enanos en muchas tradiciones del mundo están asociados con los lugares de fuentes de vida: raudales, cascadas, ojos de agua, selvas y bosques.

Otra característica de alto valor social atribuida a los enanos y los jorobados es la acumulación de bienes y conocimientos, como se sabe por la ya mencionada tradición del Ekeko boliviano asociada con las figurinas Tiwanaku (**Figuras 6 y 7**) y por la clara relación con la escritura maya expresada con gran belleza en las escenas de sus pinturas (**Figuras 17 y 18**). La relación con el conocimiento de enanos y jorobados en los grupos de poder del mundo prehistórico, se ve nítida en las escenas del mundo maya (**Figura 22**).

La asociación de los enanos varones con la música se representa de una manera diáfana en cuatro cerámicas: la Azteca (**Figura 30**) en la que un acondroplásico toca un caracol gigante, la Chimú (**Figura 31**) en la que un acondroplásico toca un tambor, la Malagana (**Figura 15**) en donde un enano toca una trompeta curva y una figurina Tumaco-La Tolita (**Figura 23**) en la que un acondroplásico tiene en su espalda tres orificios pequeños que lo convierten en un silbato. Estas cuatro cerámicas señalan la estrecha relación de los enanos, en especial los acondroplásicos los que tenían la cabeza grande, con los momentos solemnes, sagrados, que implicaban la actividad musical en las sociedades prehistóricas.

Todas las anteriores asociaciones con la condición de enanismo, señalan la importancia que el pensamiento analógico tuvo en las sociedades indígenas prehistóricas y en general en todas las sociedades de la antigüedad, como se puede colegir al analizar esta temática. Considérese, a modo de ejemplo, el papel que tuvo el enano acondroplásico en el antiguo

Egipto como protector de las relaciones amorosas, el matrimonio y el nacimiento (**Figura 32**), el rol que tuvo en la corte faraónica de la VI dinastía del Imperio Antiguo el enano Seneb, que aquí aparece con su esposa Senetites y sus dos hijos, como encargado del guardarropa del faraón (**Figura 33**). La vinculación del enanismo con el poder generador como se ve en el enano danzante poseedor de un gran pene, del Gabinete Secreto del Museo de Nápoles (**Figura 34**), el acondroplásico con su gran pene y con trompeta perteneciente al mundo griego de los siglos IV-II AC (**Figura 35**) y otro enano acondroplásico con gran pene, lanza y al lado de una grulla del arte griego de los siglos IV-III AC (**Figura 36**). El dios hindú Visnú, convertido en forma pasajera en un enano sugestivo de acondroplasia (**Figura 37**).

El arte grecorromano representó a hombres y mujeres afectados de enanismo, en este caso en cerámicas griegas con figuras rojas de varones desnudos, los dos primeros pintados en un ánfora y un aríbalo, acondroplásicos (**Figuras 38 y 39**) y al tercero vestido, picnodisostósico (**Figura 40**) en proximidad con los animales, perros y liebres, a manera de mascotas.

Diferentes consideraciones pueden y deben hacerse con las representaciones de enanos y enanas: el arte pictórico europeo a partir del siglo XV a diferencia del arte prehistórico representa a enanas. Los enanos varones de las cortes de la Europa cristiana al no exhibir



Figuras 32 y 33. Papel importante que tuvo el enano acondroplásico como protector del amor en el antiguo Egipto.



Figuras 34, 35 y 36. Enanos acondroplásicos con gran pene.



Figura 37. Dios Visnú convertido en forma pasajera en enano de aspecto acondroplásico.



Figura 40. Enano picnodisostósico con mascotas animales.

su pene, ya no podían mostrarse por sí mismos como fuente de poder fertilizante y abundancia de bienes. Ellos y ellas fueron exhibidos por los reyes y príncipes como fuente de su capacidad de acumular seres extraños y para atraer la atención de sus pares y súbditos. En muchos de los cuadros de famosos pintores europeos aparecen enanos y enanas acompañados por mascotas, como queriendo asimilar a dichos seres humanos con esta triste condición (Figuras 41 a 52).



Figuras 38 y 39. Dos ánforas griegas con enanos acondroplásicos.

El realismo de estas pinturas ha permitido a la ciencia médica de hoy en día los siguientes diagnósticos: acondroplasia (Figuras 41, 45, 46, 49 y 51); displasia espondiloepifisiaria o pseudoacondroplasia (Figura 42), displasia espondiloepifisiaria (Figuras 43, 44 y 50), con déficit hormonal (también Figura 44), hipotiroidismo (también Figura 49), déficit hipofisiario (Figuras 47 y 52) y pseudoacondroplasia (Figura 48).

La española fue la corte europea que más enanos poseyó. José Moreno Villa, en su libro *Locos, enanos, negros y niños palaciegos que tuvieron los Austrias en la Corte española desde 1563 a 1700* contabilizó y describió la vida de veintinueve enanas y cuarenta enanos.



Figura 41 A y B. El enano Morgante de espaldas y de frente con un buho en el hombro izquierdo y en la mano derecha. Agnolo Bronzino, siglo XV.



Figura 42. Enano que lleva un perro. Salomé lleva a Herodes la cabeza de Juan Bautista. Atribuido a Antoniazio Romano, hacia 1490.



Figura 43. Enano jugando con un perro. El taller del Pintor. Jan Miense Molenaer, hacia 1610.



Figura 44. La infanta Isabel Clara Eugenia de España con la enana Magdalena Ruiz, que sostiene en su mano izquierda un mico y en su derecha un perro. Teodoro Felipe de Riaño, hacia 1515.



Figura 45. Las Meninas. La enana María Barbola (¿acondroplasia?) y a su pies un mastín. Diego de Silva Velázquez, 1656.



Figura 46. Miniaturas acerca de: Aelius Donatus, *Ars Minor*; *Disticha Catonis*; *Institutiones grammaticae*. Giovanni Pietro Birago (entre 1471 y 1513).



Figura 47. Estanislao, el enano del cardenal Granvella. Anthonis Mor, siglo XVI.



Figura 48. La reina de Saba en la corte del rey Salomón. Lavinia Fontana (1552-1614).



Figura 49. El archiduque Fernando con un enano en la corte. Joseph Heintz el viejo, 1609.



Figura 50. Pareja danzante en la calle del pueblo. Jan Miense Molenaer, hacia 1610.



Figura 51. El banquete de Cleopatra. Francesco Trevisano, llamado Romano. (1656-1746).



Figura 52. Nicholas Ferry, llamado Bebé, con perro. Anónimo, mediados del siglo XVIII.

Esta búsqueda de personas con enanismo para las cortes europeas puede verse como una forma de coleccionismo o una metáfora que hace alusión a la acumulación de riquezas y capital por parte de los reyes y príncipes europeos. Es una evidencia de la consideración de las personas “diferentes” como bienes u objetos.

Como ejemplo de lo anterior y del deseo de adular y congraciarse con los reyes se relata que un virrey de la Nueva Granada hoy Colombia regaló a los Borbones de España un enano y un gigante que “consiguió” en dos lugares diferentes de su jurisdicción. José Manuel Groot narra en su *Historia Eclesiástica y civil de la Nueva Granada* (capítulo XXXIV del tomo II) y bajo el epígrafe capitular de “El pigmeo Machado y su criado son enviados al Rey” narra cómo el virrey de la Nueva Granada, el arzobispo Antonio Caballero y Góngora, remitió a la Corte española un enano y un gigante en un llamativo episodio ocurrido en julio de 1786: *Caballero y Góngora, hombre a quien llamaban la atención todos los fenómenos de la naturaleza, estando aún en Cartagena remitió al Rey, con el Capitán de la Corona don Miguel Raon, un enano natural de la ciudad de Cartago, llamado Antonio Machado, como objeto digno de la curiosidad de un príncipe, por las raras cualidades que reunía. Tenía 22 años de edad y su estatura era como la un niño de cinco. Sabía leer y escribir; tocar violín y guitarra; bailaba y montaba a caballo con suma habilidad y destreza; de genio despejado y vivo, su conversación era agradable y chistosa. Pero lo más particular era la buena proporción de sus miembros, pues no tenía la deformidad de los enanos, sino que era un hombre en disminución perfecta.*

Al mismo tiempo que llegó el enano a Cartagena, supo el señor Góngora que en una estancia tenían un esclavo de estatura gigantesca y para que el real presente que iba a hacer a la Corte tuviera la particularidad de la antítesis, lo compró para enviarlo de criado del enano, quien apenas le llegaba a la rodilla, no excediendo en edad, el criado al amo, más que en dos años. El enano era hijo natural y su madre lo cedió gustosa al Arzobispo Virrey, quien le dejó asegurada una pensión vitalicia para su subsistencia.

El Ministro José de Gálvez, en carta fechada en Madrid el 6 de diciembre de 1786, avisó recibo al señor Caballero y Góngora del envío del enano, en estos términos: *Ha sido de la aprobación del Rey el que V.E., por los justos motivos que expresa en su carta de 10 de julio próximo pasado, número 1202, haya mandado gratificar por las reales cajas de Cartago con doscientos*

pesos a doña Margarita Machado, madre del enano don José Antonio Machado, que se ha presentado ya a S.M. y se ha nombrado enano suyo con entrada en su cuarto. Y en cuanto a la pensión vitalicia que haya de concederse a doña Margarita, quiere el Rey que V.E. señale la que parece justa y correspondiente a sus necesidades y dé cuenta para la real aprobación. Dios guarde a V.E. muchos años."¹⁵

Los enanos y enanas de las cortes europeas anticiparon a aquellas otras personas que por sus características físicas bien diferentes y extraordinarias fueron exhibidas, explotadas económicamente en los circos a partir de comienzos del siglo XIX y marginadas de la sociedad a través de estigmas. Con el desarrollo del capitalismo las personas enanas dejaron de verse como unas mensajeras de ciertas ideas, para convertirse en simples sujetos cuyo valor principal era el comercial. Se dejaron de considerar a través del pensamiento analógico para hacerlo por el analítico, el que cuenta y mide, tan propio de la modernidad iniciada en el siglo XV.

Con el desarrollo en el siglo XIX de las tres mentalidades científicas de la medicina, la anatomopatológica, la fisiopatológica y la etiopatológica, y con el surgir de la teratología como disciplina científica vinculada a esas mentalidades, el enanismo comenzó a ser objeto de un análisis riguroso y profundo que hoy se ve reflejado con claridad en el estudio de cada caso que se presenta.

El siglo XX profundizó en el estudio analítico, médico científico, de los diversos tipos de enanismo y generó una gran discusión y avance en la consideración de los derechos humanos de las personas afectadas por esa patología, orientados a su inclusión en la sociedad y superar los estigmas. Hoy las personas con enanismo no se asocian con la fuerza generatriz, la riqueza, la prosperidad, el conocimiento, ni son vinculadas con la

música como lo fueron en las sociedades prehispánicas, sino miradas como seres afectados por enfermedades, curiosos y feos, y con dificultades para su realización laboral, amorosa y sexual.

Referencias

1. Sotomayor Tribín HA, Arwu Viku, Morales Males P, Andi Arimuya N. Encuentro de saberes entre profesionales universitarios y médicos tradicionales indígenas en la interpretación de unas representaciones de deformaciones craneanas en el arte prehispánico colombo ecuatoriano y de un instrumento posiblemente quirúrgico del norte del Perú. XI congreso de la Asociación Latinoamericana de Antropología Biológica (ALAB); 2010 Oct. 21-25; Bogotá, Colombia.
2. Cómo doña Marina era cacica e hija de grandes señores de pueblos y vasallos, y de la manera que la dicha doña Marina fue traída a Tabasco. En: Díaz del Castillo B. Historia verdadera de la conquista de la Nueva España. Barcelona: Editorial Planeta; 1992. p. 262
3. Cortés H. Cartas de la Conquista de México: carta segunda. Madrid, España: Biblioteca de la Historia Sarpe; 1985.
4. Guamán Poma de Ayala F. Nueva crónica y buen gobierno. Crónicas de América. Historia 16. México: FCE; 1987.
5. Sotomayor Tribín HA. Enfermedades en el arte prehispánico colombiano. Boletín Museo del Oro. 1990; 29: 63-73.
6. Sotomayor Tribín HA. *Arqueomedicina de Colombia prehispánica*. Bogotá: Universidad Militar nueva Granada; 1999.
7. Sotomayor Tribín HA. *Arqueología, arte y paleopatología en América precolombina*. En: Sotomayor Tribín HA, Cuellar Z. *Aproximaciones a la paleopatología en América Latina*. Bogotá: Convenio Andrés Bello, Academia Nacional de Medicina de Colombia; 2007. p. 35-78
8. Sotomayor Tribín HA. *Paleopatología en Colombia prehispánica*. En: Sotomayor Tribín HA, Cuellar Z. *Aproximaciones a la paleopatología en América Latina*. Bogotá: Convenio Andrés Bello, Academia Nacional de Medicina de Colombia; 2007. p. 135-77.
9. Sotomayor Tribín HA. *Enanos y gigantes en mitologías indígenas y la arqueología de Colombia*. *Repert Med Cir*. 2007; 16(2): 96-104.
10. Enderle A, Meyerhöfer D, Unverfehrt G, editores. *La gente diminuta en el gran arte. Hipocrecimiento desde el punto de vista artístico y médico*. Berlín: Artcolor; 1994.
11. Ormert DJ, Putschar WGJ. *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. Washington: Smithsonian Institution Press; 1985.
12. Bautista Martínez J, Romano Pacheco A. *Los enanos en Mesoamérica. Un caso del Occidente de México*. *Est Antropol Biol*. 2003; 11(2):761-72.
13. Bautista Martínez J, Ortega Palma J, Gómez Valdés JA. *Los Patologías sobresalientes en la Colección Solórzano*. *Est Antropol Biol*. 2005; 12: 839-48.
14. Jones KL. *Smith patrones reconocibles de malformaciones humanas*. 6a ed. Madrid: Elsevier / Saunders; 2007.
15. Sotomayor Tribín HA. *Enanismo en aspectos históricos y geográficos de algunas enfermedades importantes en Colombia*. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada, Editores Gráficos Colombia; 2012.