

# 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*



**SOCIEDAD DE CIRUGÍA DE BOGOTÁ  
HOSPITAL DE SAN JOSÉ**

**DEPARTAMENTO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**ROBERTO JARAMILLO URICOECHEA**

**Bogotá D.C. Julio de 2014**

- Convulsión febril simple
- Adherencia al tratamiento anticoagulante

## DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA “ROBERTO JARAMILLO URICOECHEA” \*

Es un privilegio dirigir estas palabras en honor del Profesor Roberto Jaramillo Uricoechea, con ocasión de este sencillo pero merecido homenaje que hoy le tributa la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José y su Departamento de Ginecología y Obstetricia, a nuestro querido profesor y maestro, al colocar a estas instalaciones que de ahora en adelante y para conocimiento de las futuras generaciones de médicos y especialistas en ginecología y obstetricia que pasen por estos recintos, el nombre del Profesor Roberto Jaramillo Uricoechea, en gratitud perenne por sus ejecutorias durante toda una vida dedicada a nuestras instituciones y en especial al ejemplo y enseñanzas en nuestros hospitales y de manera particular en el Departamento de Ginecología y Obstetricia, al que dedicó toda su vida profesional, dejando una impronta imborrable como ser humano, como profesional íntegro, responsable, comprometido, como especialista y cirujano extraordinario, en resumen un ejemplar maestro para todos los que tuvimos el privilegio de ser sus alumnos y colegas.

Porque tuve la fortuna de compartir con él, como su alumno, su colega y amigo durante más de 35 años y su jefe durante los últimos catorce, si pudiera decirse que alguna vez fui su verdadero jefe, en las juntas directivas de los hospitales y el Consejo Superior de la Universidad como Rector y luego como Rector Honorario, compartí con él muchos momentos, gratos y difíciles pues así es la vida, fue como un padre para mí, consejero fiel y leal, un verdadero maestro de la vida y de la especialidad, con cariño y con el carácter que le conocimos siempre exigió de nosotros lo mejor, siempre tuvo un sabio consejo y logró calmar en mu-

chas ocasiones los ímpetus directivos de este su para siempre, amigo, alumno, colega y admirador. Por eso Profesor Roberto, considero mi obligación exaltar su memoria, con el gusto y la satisfacción de un hijo más, poder dirigirme a ustedes y contarles lo que seguramente ya conocen.

El Doctor Roberto Jaramillo Uricoechea ejerció siempre una enorme influencia en la vida de todos. Fue genio y figura, con un temperamento recio, de esas generaciones que hoy ya no existen, pero con todas sus ocupaciones siempre consiguió gestionar su tiempo para dedicar buena parte de su vida a su Monita, (la señora Alicia), la Chata, María Mercedes y Luis Carlos, pues además fue un excepcional miembro de familia.

Pues el Doctor Jaramillo Uricoechea fue en su vida un ser especial, de esos que dejan huella, fue un ser humano extraordinario. Esposo y padre ejemplar, un abuelo cariñoso y amigo incondicional, pero ante todo un gran Maestro. Como profesional durante su carrera lo logró todo, recibió honores que merecidamente le ofrecieron colegas y amigos, alcanzó los más altos cargos directivos en la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José, la institución a la cual entregó toda su vida y su servicio, con amor, compromiso y responsabilidad, y en ella sembró el cariño y el respeto de toda la gran familia del Hospital de San José, de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y del Hospital Infantil Universitario de San José, cuyo proyecto acompañó con decisión y dedicación, hasta sus últimos días.

No es el momento de hacer un recuento histórico de su vida y obra, pues sería una tarea ardua y extensa, por lo prolífera y productiva que fue su actividad profesional y académica. Nos prolongaríamos mucho

\* Palabras del Presidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Dr. Jorge Gómez Cusnir, en el homenaje que rindió al inaugurar con el nombre del Profesor Roberto Jaramillo Uricoechea, el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital de San José de Bogotá DC, Colombia.

si quisiera resaltar sólo algunos de los principales aspectos del trasegar profesional de nuestro querido Maestro, amigo y por qué no decirlo, nuestro padre en el campo profesional, porque verdaderamente, eso es lo que fue para muchos de los presentes, el doctor Roberto Jaramillo Uricoechea, nuestro ejemplo y guía, no sólo en nuestra formación y actividad profesional, sino también el consejero y amigo en muchas de nuestras inquietudes personales, de vida y de familia.

El profe Roberto como cariñosamente le llamamos, alcanzó los cargos más importantes de nuestra institución, ocupó la presidencia de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José entre 1.986 y 1.990, teniendo que afrontar momentos difíciles de nuestra institución hospitalaria. Inició el proceso de modernización de la estructura organizacional y empresarial de nuestro hospital con la colaboración de la Fundación Corona y el Doctor Rodrigo Gutiérrez, gracias a la ayuda que consiguió el doctor Arturo Aparicio Laserna con la Fundación Corona, siendo director del hospital el doctor Jorge Ruíz Ruíz, su amigo y compañero entrañable.

El profesor Roberto Jaramillo fue además miembro de número de la Academia Nacional de Medicina y de otras sociedades científicas, nacionales e internacionales, ha recibido innumerables reconocimientos como docente y profesional entre los que vale la pena resaltar el de Maestro de la Ginecología Latinoamericana, ha recibido la condecoración de la Cruz de Oro y la Gran Cruz de Oro de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, también fue autor de innumerables trabajos científicos, libros y publicaciones de nuestra especialidad.

Me haría interminable si quisiera exaltar sólo algunas ejecutorias sobresalientes de su vida y obra, pues lo consiguió todo y tantos honores por trabajo y méritos personales. Profesor Roberto, ha sido para mí un honor el haber compartido a su lado todo este tiempo, en las juntas directivas de nuestros hospitales y en el Consejo Superior de la FUCS. Le agradezco de todo corazón sus enseñanzas y le pido que desde la eternidad siga usted alumbrándonos como otro ángel de la guarda para nuestras instituciones que tanto amó.



## ¿QUÉ SIGNIFICA LA ACREDITACIÓN DE ALTA CALIDAD PARA NUESTROS HOSPITALES?

Jorge Gómez Cusnir MD\*

Quiero compartir con ustedes no sólo la buena noticia de que he recibido oficialmente la notificación por parte de la junta de acreditación en salud el pasado 18 de marzo del año en curso y ratificada por el Consejo Directivo del ICONTEC. Una vez analizado el informe de visita de evaluación complementaria y con base en el Decreto 1011 y la Resolución 1445 de 2006, se aprobó el otorgamiento del Certificado de Acreditación en la categoría de Institución Acreditada en Salud a la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José, lo que representa el reconocimiento al trabajo adelantado durante años por esta gran familia de nuestro Hospital de San José y todo el talento humano, principal activo estratégico y factor diferenciador de nuestras instituciones en el sector de la salud y la educación.

Este reconocimiento y el esfuerzo que ha realizado nuestra organización para alcanzarlo, enaltece los logros ya recibidos por el Hospital Infantil Universitario de San José en el mes de enero de 2013 cuando recibió la certificación de institución acreditada en salud, así como la acreditación de los programas de pregrado de las facultades de medicina, enfermería e instrumentación quirúrgica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, por parte del Ministerio de Educación y el Consejo Nacional de Acreditación.

La acreditación de alta calidad es mucho más que un certificado, representa el compromiso y el reconocimiento de que nuestras organizaciones tienen inmerso en su ADN institucional una cultura de autoevaluación, medición y seguimiento a un gran número de indicadores de gestión, que determinan el reconocimiento de oportunidades y planes estructurados de mejoramiento continuo en todas las áreas. La gestión eficiente y eficaz de los procesos organizacionales que un ente evaluador externo revisa y certifica el cumplimiento a cabalidad de cada uno de

los cientos de estándares, representan compromisos ineludibles con el Sistema Único de Acreditación en Salud, que es un componente del sistema de garantía de calidad establecido en el decreto 1011 y la resolución 1445 de 2006.

Este logro, que es un paso fundamental en nuestras aspiraciones de continuar siendo reconocidos como *hospital universitario*, es el mensaje directo a la comunidad de que continuamos con nuestro compromiso con la calidad en la prestación de los servicios y la seguridad clínica, representado en una cultura organizacional que gestiona los riesgos, la tecnología, su infraestructura y su talento humano, para que nuestros pacientes y sus familias reciban un trato humanizado con todos los atributos de la calidad.

Como promovemos la responsabilidad social empresarial y el mejoramiento continuo desde nuestro direccionamiento estratégico, son de vital importancia estos procesos porque generan una cultura de seguimiento, de documentación y reporte, lo que permite a la alta dirección ejercer control y tomar decisiones con base en indicadores e información clara, oportuna y veraz. Así mismo se generan planes de mejora, se asignan recursos y en general se tiene una mejor visión y conocimiento de la organización. Con ello se consigue el reconocimiento y la gestión de los riesgos por parte de las distintas personas y el equipo de trabajo, lo que al final produce mejores resultados y satisfacción de los pacientes y sus familias que reciben nuestros servicios, generando valor agregado y un diferencial competitivo a nuestros hospitales, que al final se ven reflejados en ahorros importantes en costos y mejores indicadores de gestión médicos y administrativos para beneficio de todo el grupo empresarial.

No hemos sido inferiores a nuestro legado, con responsabilidad y compromiso hemos obtenido un merecido reconocimiento a una labor que se inició hace varios años por convicción y política de las

\* Presidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José, institución acreditada en salud.

Juntas Directivas desde el año 2000, siendo directora la doctora Laima Didziulis cuando participamos en el premio nacional a la calidad, seguida en 2006 con lujo de detalles por el director del hospital el doctor Carlos Humberto Pérez y su equipo, ya inmersos en un proceso con el Centro de Gestión Hospitalaria y luego con la colaboración de FDF Consulting como grupo asesor, y que en los últimos años ha sido la responsabilidad y compromiso, también con un extraordinario trabajo del doctor Luis Alberto Blanco y sus colaboradores.

La acreditación de nuestros hospitales universitarios es una clara respuesta de nuestro compromiso con la comunidad, con nuestra institución universitaria que podrá en adelante continuar su proceso de desarrollo y crecimiento, tranquila y soportada por sus dos hospitales ya acreditados, lo que constituye su verdadera ventaja competitiva en el ámbito nacional e internacional.

Con verdadero valor patrio nuestro Hospital de San José ha escrito en letras de molde los más bellos episodios de la historia médica de nuestro país. Miles de profesionales egregios han sido formados en esta escuela del saber médico, construyendo paso a paso una escuela médicoquirúrgica del más alto reconocimiento en la comunidad científica colombiana.

Las dificultades económicas y la iliquidez han sido el diario vivir de nuestra institución docente asistencial, debido a los cambios frecuentes durante todos estos años en los esquemas de contratación y los servicios prestados a los distintos actores del sistema, conforme han hecho su aparición en este agitado sector de la salud, cuyas actividades y gestión han sufrido todo tipo de reglamentaciones cambiantes, leyes y decretos, que poco a poco han hecho mella en las finanzas y en la viabilidad de los grandes hospitales universitarios privados o públicos, que aún mantienen sus puertas abiertas.

Debo no solo reconocer, sino también agradecer a los compañeros de la Junta Directiva comprometidos y alineados integralmente con el proceso de autoevaluación, mejoramiento continuo y políticas de direccionamiento, que junto con el enorme esfuerzo y liderazgo que en este proceso de varios años

asumió como cabeza de este equipo la dirección del hospital con el doctor Luis Alberto Blanco, la subdirección médica con la doctora Silvia Mora, el grupo de garantía de calidad, liderado por la doctora Diana García y la jefe Ángela Agudelo en acreditación, la gerencia del hospital con el doctor Santiago Barragán y todo el equipo administrativo y el departamento de enfermería con el liderazgo de la licenciada Margarita Pérez. Es justo reconocer también el compromiso del cuerpo médico, los jefes de los departamentos y servicios siempre dispuestos a colaborar en este proceso de mejora continua, así como el de todos los colaboradores paramédicos y de servicios de apoyo.

En adelante es mayor el esfuerzo y el compromiso para poder mantener los estándares de calidad, la cultura organizacional de autoevaluación y mejoramiento continuo, para que en las próximas visitas de seguimiento por parte de ICONTEC, ya anunciadas, podamos demostrar que este reconocimiento no ha sido una meta específica, sino el resultado de lo que es y seguirá siendo nuestra cultura institucional y nuestro Hospital de San José.



# MANEJO DEL PACIENTE PRETÉRMINO CON DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Héctor Romero MD\*, Jana Pamela Peña MD\*\*

## Resumen

El ductus arterioso persistente se considera la cardiopatía más frecuente en neonatos de peso inferior a 1.500 g y con síndrome de dificultad respiratoria. Incrementan la morbilidad los aumentos en la incidencia de displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrotizante, colestasis por aumento en el tiempo de nutrición parenteral, osteopenia y desnutrición. Como el manejo presenta mucha controversia, se realiza esta revisión de la literatura de las bases de datos LILACS, EMBASE, PUBMED, MDCONSULT, COCHRANE, SCOPUS, clinicaltrials.gov y buscadores de internet. Se analizan la definición, identificación, diagnóstico y manejo, actualizando el tema con el fin de responder interrogantes de la práctica diaria y plantear estrategias para el inicio de estudios que puedan ser de utilidad en la unidad de cuidado intensivo neonatal.

*Palabras clave:* conducto arterioso, conducto arterioso persistente, terapéutica, nutrición.

*Abreviaturas:* DAP, ductus arterioso persistente; RN, recién nacido (s); ECN, enterocolitis necrotizante; NP, nutrición parenteral.

## MANAGEMENT OF PERSISTENT ARTERIAL DUCT IN PRETERM NEWBORNS

### Abstract

Persistent arterial duct is considered the most common congenital heart defect in neonates weighing less than 1500 g with respiratory distress syndrome. Morbidity is higher when the incidence of bronchial/pulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, necrotizing enteropathy, cholestasis due to prolonged parenteral nutrition, osteopenia and malnutrition, increases. Since management remains very controversial, we conducted this review of the literature of the LILACS, EMBASE, PUBMED, MDCONSULT, COCHRANE, SCOPUS, clinicaltrials.gov and internet browsers data bases. Definition, identification, diagnosis and management were analyzed, updating the topic to respond questions which arise on daily practice and to formulate strategies to initiate studies which may be useful at the neonatal intensive care unit.

*Key words:* arterial duct, persistent arterial duct, therapeutic measures, nutrition.

Fecha recibido: noviembre 28 de 2013 - Fecha aceptado: febrero 28 de 2014

\* Pediatra, Hospital de San José. Instructor Asociado. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

## Introducción

El DAP es la cardiopatía más frecuente en los recién nacidos con una presentación inversamente proporcional a la edad gestacional. Su incidencia en RN pretérmino varía entre 55 y 70%,<sup>1-3</sup> con una relación entre mujeres y hombres de 2:1, y mayor presentación en grandes alturas, comparada con los nacimientos a nivel del mar.<sup>4</sup>

Existe asociación entre DAP y complicaciones como la displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV) y enterocolitis necrozante (ECN).<sup>5-7</sup> En un intento por mejorar los resultados de los neonatos con DAP, se han instaurado distintas terapias de manejo como restricción hídrica, medicamentos (inhibidores de la ciclooxigenasa) y la corrección quirúrgica.<sup>8-11</sup> A pesar de los resultados benéficos a corto y mediano plazo, todavía existe mucha incertidumbre y controversia acerca del tratamiento adecuado y las indicaciones de iniciar manejo médico ante la presencia de DAP, si debe iniciarse la restricción hídrica o cuándo utilizar tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa y las dosis de medicamentos a administrar.<sup>1,12</sup> Por ello surge la necesidad de realizar esta guía de práctica clínica, que permita unificar criterios de manejo con base en la mejor evidencia disponible para dar un tratamiento óptimo, buscando disminuir la morbimortalidad asociada.

## Metodología

Para realizar este artículo se utilizó la metodología presentada por el Ministerio de la Protección Social en la “*Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*”.<sup>13</sup>

Basados en el método expuesto se realizó una revisión sistemática de las guías existentes, se evaluaron y se definió el cumplimiento de los criterios de calidad y posibilidades de implementación. Se utilizaron los siguientes términos *MeSH*: *patent ductus arteriosus*,

*diagnosis, therapeutics, nutrition* y los términos *DeCS* conducto arterioso, terapéutica, nutrición. Se restringió la búsqueda a los idiomas inglés y español.

### 1. ¿Cuándo se considera que un RN presenta DAP?

El ductus arterioso es un vaso que se localiza a la izquierda de la bifurcación del tronco de la arteria pulmonar, a la altura de la unión del arco aórtico con la aorta descendente. Durante la vida intrauterina, debido a la alta resistencia vascular en las arterias pulmonares, la mayoría del flujo sanguíneo que sale desde el ventrículo derecho desemboca directo en la aorta descendente a través de él.<sup>4,7, 14,15</sup>

En la vida fetal mantiene el 70% del gasto cardíaco, pero a partir de la semana 35 a 36 se inicia el cierre del conducto arterioso, con la maduración del tejido que lo circunda.<sup>15</sup> En el momento del nacimiento, al iniciar la respiración el RN, los pulmones se expanden y la saturación de oxígeno se eleva, esto da como resultado vasodilatación pulmonar y disminución en la resistencia vascular pulmonar con aumento de la resistencia vascular sistémica, que lleva a la inversión del flujo de sangre que se encontraba de derecha-izquierda, a pasar de izquierda-derecha a través del ductus.<sup>3</sup>

El cierre funcional se produce horas después del nacimiento (entre 10 y 72), pero en la mayoría de los RN pretérmino, por lo general con peso inferior a 1.500 g y con síndrome de dificultad respiratoria del RN, este proceso se altera. El cierre espontáneo del DAP ocurre en cerca de 34% de los neonatos con peso muy bajo al nacer entre los 2 y 6 días de edad posnatal.<sup>4,16</sup>

La morbilidad asociada con DAP puede deberse a diferentes factores: al cortocircuito de izquierda a derecha, el tratamiento utilizado para cerrarlo y a la inmadurez propia del RN o la combinación de estos.<sup>7</sup> Si no se toman medidas ante un DAP sintomático, existe un riesgo asociado de infección endovascular y tromboembolia. La prolongación del cierre por más de dos semanas en los RN prematuros conlleva a la falta de medro, requieren mayor tiempo de NP ya que tardan más en alcanzar una nutrición enteral completa y pueden requerir ventilación mecánica prolongada,

llevando a que estos factores aumenten aún más la morbilidad asociada, por mayor incidencia de displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, EN, colestasis por aumento en el tiempo de NP, osteopenia y desnutrición.<sup>17</sup>

## 2. ¿Cuál es la incidencia de DAP en RN pretérmino?

Los estudios encontrados reportaron tasas de incidencia muy variables, cuya presentación es inversamente proporcional a la edad gestacional, con una incidencia en RN pretérmino de 50 a 70%, siendo 53% en los menores de 34 semanas de gestación y más de 65% en menores de 26 semanas.<sup>2</sup> El DAP afecta al 80% de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g), al 45 % de los recién nacidos con peso menor a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 RN a término.<sup>2-3,18</sup> No se encontraron estudios de incidencia de DAP en UCIN en Colombia, solo reportes de caso y un estudio de prevalencia realizado en Manizales por Acosta y col. donde se halló una prevalencia de DAP de 27.6% de todas las cardiopatías congénitas encontradas en un período de ocho años.<sup>19</sup>

## 3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para DAP en el RN pretérmino?

- Peso menor de 1.500 g.
- Edad gestacional menor de 30 semanas.
- No haber recibido corticosteroides prenatales.
- Procesos infecciosos y/o respiratorios.
- Sobrecarga de volumen.
- Cardiopatías asociadas.
- Asociación sindrómica.
- Uso de diuréticos (furosemida).
- *Calidad de la evidencia: moderada 2*

Las patologías respiratorias se asocian con DAP en especial en los RN menores de 30 semanas de gestación.<sup>20</sup> Los signos clínicos pueden desarrollarse más temprano en los neonatos que recibieron surfactante exógeno, pues este reduce la resistencia vascular pulmonar asociada con la mejoría en la función pulmonar, lo cual aumenta el flujo de izquierda a derecha empeorando la clínica.<sup>4</sup>

## 4. ¿Cuáles son las formas de presentación del DAP?

Hay cuatro formas clínicas 2,3:

- Asintomático (DAP-A): no hay soplo cardíaco.
- Sintomático (DAP-S): se ausculta soplo cardíaco significativo junto con otros signos clínicos.
- Sin repercusión hemodinámica (DAP-SRH): sin disfunción cardiovascular.
- Con repercusión hemodinámica: con disfunción cardiovascular (DAP-RH)

*Calidad de la evidencia: alta.*

Al examen físico los hallazgos del DAP-S comprenden un soplo sistólico o continuo característico en el borde esternal superior izquierdo, cuya sensibilidad y especificidad se encuentran por encima del 90%, pero solo hasta después de seis días de vida.<sup>21</sup> Si los signos clínicos están presentes el diagnóstico es fácil, pero puede haber ya compromiso importante en el RN.<sup>22</sup> Otras manifestaciones que se pueden encontrar son taquicardia, hiperdinamia precordial e hipotensión, empeoramiento del estado respiratorio, taquipnea, disnea, edema pulmonar, apnea, dependencia de CPAP o ventilación mecánica, hepatomegalia, distensión abdominal, intolerancia a la vía oral, oligoanuria, acidosis metabólica persistente, falla de medro, letargia, pulsos saltones, aumento de presión de pulso (> 30 mm Hg) o choque.

Se hace referencia al DAP-RH cuando el diámetro es >1,5 mm, la relación flujo pulmonar flujo sistémico (Qp:Qs) es superior a 1,5 y el diámetro es mayor de 2,0 mm y la relación superior a 2 a 1. También se cuenta con hallazgos radiológicos relacionados con sobrecarga ventricular derecha, como cardiomegalia, marcas vasculares pulmonares prominentes, dilatación de la aurícula izquierda y horizontalización del bronquio principal izquierdo, pero son tardíos. A medida que aumenta el cortocircuito, el electrocardiograma puede también mostrar signos de hipertrofia ventricular izquierda y dilatación de la aurícula izquierda.<sup>3,23</sup> Hay un término que se debe contemplar y es el de DAP prolongado persistente (DAP-PP) cuando se mantiene por más de 14 días.<sup>2</sup>



5. ¿Cuáles pruebas diagnósticas son útiles para el diagnóstico de DAP en el RN pretérmino?

**Ecocardiograma:** constituye la prueba de oro para el diagnóstico y evaluación del DAP.<sup>24</sup> La confirmación o de la permeabilidad requiere Doppler color. Las indicaciones son<sup>10</sup>:

- Realizarlo entre las 24 y 72 horas de vida.
  - En el RN sintomático de 1.500 g o menos.
  - En todo RN menor de 28 semanas.
  - A los RN ventilados <30 semanas con riesgo de DAP.<sup>23</sup>
  - Cuando se encuentren bajo ventilación mecánica sin descenso de los parámetros o con empeoramiento (sospecha de DAP).<sup>23</sup>
- Calidad de la evidencia:* moderada

Los parámetros que se valoran con el ecocardiograma son el diámetro interno del ductus, dirección del flujo a través de este, función ventricular, relación estimada del flujo pulmonar a flujo de sangre sistémica (Qp:Qs), relación aurícula izquierda (AI:Ao) y la presión aórtica.<sup>25-27</sup> Se debe realizar entre 24 y 72 horas, con el fin de predecir el curso clínico de la patología e identificar el DAP-RH antes de que presente síntomas.<sup>2-3, 10</sup>

**Péptido natriurético tipo B:**

- No se recomienda la realización rutinaria.
- Calidad de la evidencia:* moderada.

Existen pruebas de laboratorio que pueden indicar la presencia de DAP, como es el nivel circulante de péptido natriurético tipo B (PNB), con buena sensibilidad y especificidad para detectar DAP-RH. Es una hormona secretada por los ventrículos cuando se encuentran bajo estrés hemodinámico, útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.<sup>28-30</sup> En un estudio prospectivo ciego, Sanjeev y col.<sup>31</sup> mostraron que niveles altos de PNB se relacionan con DAP-RH. En el momento no hay evidencia suficiente que muestre superioridad de

esta prueba sobre el ecocardiograma.<sup>22</sup> La radiografía de tórax y el electrocardiograma carecen de sensibilidad y especificidad para ser utilizados como métodos diagnósticos de rutina.<sup>2</sup>

6. ¿Cómo debe ser el manejo de líquidos endovenosos en el RN pretérmino con DAP

Las recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto a la restricción hídrica son las siguientes:<sup>1-2, 23</sup>

- En el prematuro extremo induciendo un equilibrio hídrico negativo y pérdida de peso en los primeros 5 a 7 días de edad posnatal.
- Evitar los bolos excesivos de líquidos.
- Restricción hídrica moderada (disminuir en 20 ml/k/día el volumen total del aporte hídrico que le corresponde).
- Realizar un balance de líquidos estricto (administración y eliminación, modificación del peso y cálculo de las pérdidas insensibles en forma individual y frecuente).
- Control diario del sodio plasmático.

*Calidad de la evidencia:* moderada-baja.

Lo anterior con base a consensos y estudios de corto seguimiento.<sup>2,8</sup> Algunos autores han recomendado diferentes pautas del aporte hidroelectrolítico como perder de 3 a 5% de peso diario hasta un 15% del peso al nacer, iniciar manejo con 50 ml/k/día el primer día y aumentar de acuerdo con el gasto urinario, el peso y el cálculo de pérdidas insensibles<sup>32-34</sup>, pero no hay suficiente evidencia en cuanto a la cantidad de líquidos y a la duración de los mismos. La terapia óptima debe ajustarse para cumplir con los requerimientos fisiológicos y calóricos normales, regulada para conseguir un equilibrio entre el flujo de sangre pulmonar y sistémica.<sup>35,36</sup> En contraste, la administración excesiva de líquidos (>170 ml/k/día) se ha visto asociada con un aumento en la incidencia de DAP.<sup>36</sup>

7. ¿Cómo es la nutrición del RN pretérmino con DAP?

Se enumeran las siete recomendaciones dadas durante el primer consenso clínico de SIBEN<sup>2</sup>, que están ba-

sadas en la experiencia más que en los hallazgos de la literatura mundial:

1. Estimulación enteral trófica (con leche materna). Existen evidencias de cambios en las células gastrointestinales con apoptosis, que llevarían a ECN en prematuros con DAP-RH sobre todo en presencia de sepsis. Se han descrito ventajas con el inicio precoz de la estimulación enteral trófica. Se recomienda comenzarla después del nacimiento (primeras 24 a 48 h), administrando 10 a 15 ml/k/día como máximo cada 4 a 6 horas, sin elevar volúmenes.<sup>2</sup>
2. Ante un DAP de tamaño pequeño sin repercusión hemodinámica ni cortocircuitos significativos mediante eco-doppler, podría continuarse con estimulación enteral trófica o aumentar los volúmenes con cautela (10-15 ml/k/día).<sup>2</sup>
3. Cuando hay duda o se confirma un DAP-RH la recomendación es no alimentar por vía enteral durante 48 a 72 horas, hasta que se estabilice el paciente. Si la duda persiste parece prudente interrumpirla si además de DAP-RH hay sepsis y existe un grado importante de desnutrición intrauterina,<sup>2</sup> de lo contrario podría iniciarse NP trófica.
4. Debido a las alteraciones en el flujo mesentérico, cuando el niño está en tratamiento con indometacina intravenosa la recomendación es no alimentar por vía enteral durante 48 a 72 horas hasta que se estabilice el paciente. Si estaba recibiendo alimentación es recomendable suspenderla al menos cuatro horas antes del inicio de la terapia.<sup>2</sup> Aunque según Clyman no hay diferencias en la incidencia de la sepsis, ECN, perforación intestinal espontánea y otras morbilidades.<sup>37</sup>
5. El ibuprofeno podría tener ventajas por su menor efecto negativo sobre el flujo mesentérico, pero aún no existen evidencias definitivas sobre las ventajas clínicas en el tracto gastrointestinal si se compara con el uso de indometacina. Por esta razón, recomendaríamos no alimentar con NP, ya que los riesgos parecen ser más dependientes del DAP-RH.<sup>2</sup>
6. Una vez que se ha estabilizado y/o cerrado el DAP, podría realimentarse con leche materna de preferencia, comenzando a las 24 a 48 horas de terminado el tratamiento, vigilando de forma estricta la capacidad de tolerancia. El aumento debe ser gradual y con cautela (< 20 ml/k/día).
7. El volumen total a aportar será el que requiera el recién nacido para compensar sus pérdidas según estricto balance hídrico.<sup>2</sup>
8. ¿Cuándo se debe realizar tratamiento al RN pretérmino con DAP?

- Ante la presencia de un DAP-RH.
- En RN con riesgo de DAP-RH.
- No se recomienda de manera rutinaria el cierre profiláctico del DAP.
- Menos de 1.200gr: DAP asintomático.
- Menos de 1.500gr: DAP con soplo.
- Menos de 1.750gr: DAP con repercusión hemodinámica.

*Calidad de la evidencia:* moderada-baja.

La persistencia del DAP se ha asociado con descompensación aguda, prolongación de la asistencia ventilatoria y alteraciones cardiovasculares, además de la repercusión hemodinámica que el DAP tiene sobre diferentes órganos, siendo más importante en RN con menor edad gestacional.<sup>3, 38</sup> Ante un DAP con repercusión hemodinámica significativa o en aquellos con riesgo de presentarla, siempre debe tratarse para evitar la aparición de complicaciones que incrementen la morbimortalidad y se intentará el cierre de un DAP-HS antes de las primeras dos semanas de vida.<sup>2</sup> No hay evidencia concluyente acerca de iniciar inhibidores de la ciclooxigenasa de manera profiláctica. En pacientes que no tengan factores de riesgo o en quienes no se encuentre ecocardiograma con hallazgos sugestivos, puede ser mayor el riesgo que los beneficios brindados por la terapia.<sup>2, 39</sup>

## 9 ¿Cuáles medicamentos deben utilizarse en el cierre del DAP en RN pretérmino?

- Se recomiendan los inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina o ibuprofeno).
- El tratamiento temprano (primeros 2 a 5 días) tiene una tasa de éxito mayor en pacientes con DAP-RH.

*Calidad de la evidencia:* alta

El manejo médico consiste en el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa (COX)<sup>40</sup> (indometacina e ibuprofeno) pues disminuyen la síntesis de prostaglandinas. Se han encontrado efectos indeseables como la reducción del flujo sanguíneo cerebral, de la perfusión renal y de la circulación gastrointestinal, además de baja oxigenación de los tejidos en 30 a 40% de los pacientes, con un mayor compromiso a nivel mesentérico<sup>41</sup>, de ahí la importancia de valorar el riesgo/beneficio al administrar estos medicamentos.

### Indometacina

- Se debe administrar un curso corto.
- No se recomienda en pacientes con compromiso renal, trombocitopenia y ECN por los efectos adversos reportados.

*Calidad de la evidencia:* moderada

La farmacocinética de este medicamento varía de acuerdo con la edad gestacional, pues su vida media en suero disminuye con la edad posnatal.<sup>38</sup> El efecto inhibitorio sobre la COX es transitorio, demostrando que existe igual eficacia para el cierre del DAP al administrar un curso prolongado (cuatro dosis o más) vs un curso corto (tres dosis o menos).<sup>38</sup> Además, la terapia prolongada se ha visto relacionada con la presentación de ECN (RR 1,87, IC del 95% 1.7 a 3.27) y alteración de la función renal, dada por caída del gasto urinario y el incremento de la creatinina sérica basal. Por lo tanto, se recomienda administrar un curso corto de indometacina para el cierre del DAP.<sup>38</sup> Se asocia

con disminución de la hemorragia pulmonar y cierre del DAP en prematuros con peso inferior a 1.000 g, al disminuir el corto circuito de izquierda a derecha, lo que reduce la congestión capilar en los pulmones y el riesgo de hemorragia.<sup>42</sup>

*Eventos adversos:* la indometacina reduce el flujo sanguíneo cerebral, gastrointestinal y renal. El riesgo de ECN se reduce por el tratamiento sintomático del DAP. Otra complicación es la disfunción plaquetaria que puede llevar a hemorragia. Se ha visto que ante un recuento de plaquetas inferior a 100.000, existe un riesgo de hemorragia intraventricular.<sup>43</sup> Puede haber disminución de la diuresis y alteración transitoria de la función renal. En caso de requerirse mejoría del volumen urinario y de la fracción excretada de sodio, puede administrarse dopamina. Por el contrario, no se recomienda la administración concomitante de diuréticos de asa.<sup>44</sup>

*Contraindicaciones<sup>2</sup>:* sangrado activo, trombocitopenia <25.000 y defectos de la coagulación, ECN o sospecha de esta, sepsis comprobada o sospechada en tratamiento, deterioro significativo de la función renal (creatinina >2,5 mg/dl), oliguria grave y cardiopatías ductus dependientes. El uso de la ecocardiografía para determinar la respuesta inicial podría reducir la cantidad de exposición al medicamento y sus efectos adversos.<sup>45,46</sup> Pero aún se necesitan más estudios para validar el método de toma de ecocardiograma después de cada dosis administrada, lo que sería una opción útil en prematuros.

### Ibuprofeno

- Se ha visto similar efectividad que con la indometacina.
- Se prefiere el ibuprofeno oral al de indometacina en compromiso renal, pero con seguimiento estricto.

*Calidad de la evidencia:* moderada.

Es comparable en eficacia a la indometacina y los efectos adversos reportados son similares.<sup>40</sup> En revisiones sistemáticas, el ibuprofeno fue tan

efectivo como la indometacina con la ventaja de menor riesgo de ECN y alteración transitoria de la función renal.<sup>11</sup> Se ha reportado mayor éxito con el ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal y DAP grandes. Dosis: inicial de 10 mg/k seguido por dos dosis adicionales de 5 mg/k administradas a intervalos de 24 horas. La preparación IV de este medicamento es costosa por lo que en muchos centros la administran por vía oral, pero no se recomienda por las diferencias séricas en varios estudios en latinoamérica. Contraindicaciones: iguales a las anotadas con indometacina. El ibuprofeno y la indometacina interfieren la unión de la bilirrubina con la albumina, por lo que existe el riesgo de aumentar la ictericia a expensas de la indirecta. Hacen falta más estudios para demostrar este efecto, pues hasta el momento solo se han incluido un número limitado de pacientes con niveles de bilirrubina total inferior a 8,8 mg/dl, en los que no hubo diferencias en las mediciones posteriores a la administración de una dosis de carga estándar de ibuprofeno por vía intravenosa (10mg/k).<sup>47</sup>

#### 10. ¿Es mejor administrar ibuprofeno o indometacina para manejo del DAP?

- En el momento no se recomienda un medicamento sobre el otro, pues casi siempre la escogencia es por disponibilidad en la institución.<sup>48</sup>
- En los recién nacidos con compromiso renal significativo, se prefiere el uso de ibuprofeno.

*Calidad de la evidencia:* moderada-baja.

Un metaanálisis demostró que la administración temprana (los primeros tres días de vida) vs tardía (>7 días de vida) de inhibidores de la COX se asoció con menor duración de la ventilación mecánica y disminución del riesgo de DBP (OR 0,39, IC del 95%: 0,21 a 0,76 ), ECN (OR 0.24, IC 95% 0,06-0,96 ) y la necesidad de cierre quirúrgico (OR 0.37, IC 0,20-,68 95%), por lo que se recomienda en pacientes con un DAP-RH iniciar el manejo entre los días segundo y quinto de vida.<sup>2</sup>

#### Otros agentes terapéuticos:

- No se recomienda el paracetamol.
- No conviene usar diuréticos rutinarios, nunca utilizar furosemida.

*Calidad de la evidencia:* alta-moderada

Existen datos limitados sobre el uso acetaminofén (paracetamol) para inducir el cierre del DA y por ello no se recomienda.<sup>4</sup> Tampoco es conveniente el uso rutinario de diuréticos de asa, inclusive la furosemida, pues tienen un estímulo a nivel renal de síntesis de prostaglandinas E2, lo que perpetuaría el DAP. Se podrían utilizar diuréticos solo si hay sobrecarga hídrica o signos radiológicos de edema pulmonar, en este caso se recomienda el uso de tiazídicos (hidroclorotiazida).<sup>36</sup>

#### 11. ¿Cuáles son las indicaciones de cierre quirúrgico del DAP?

- Se ha sugerido cuando a pesar de haber recibido 1 o 2 ciclos con inhibidores de la COX el paciente permanece sintomático o si el manejo farmacológico está contraindicado.

- RNPT DAP > 2 mm.

*Calidad de la evidencia:* moderada.

Se prefiere el manejo farmacológico sobre el quirúrgico por los mayores riesgos asociados como fluctuaciones de la presión arterial, compromiso respiratorio, infección, hemorragia intraventricular, quilotórax, parálisis del nervio laríngeo recurrente, DBP y muerte.<sup>49</sup> Se recomienda que los pacientes que llevados a cierre quirúrgico, su postoperatorio debe ser monitorizado estrictamente y es conveniente el uso de agentes inotrópicos para mantener la presión arterial y la perfusión adecuada,<sup>49</sup> con controles ecocardiográficos seriados para evaluar la función miocárdica.<sup>50</sup>

## Conclusiones

Aún faltan estudios que puedan dar un nivel de evidencia adecuado para el manejo de esta entidad. La

cantidad de pacientes incluidos en la mayoría de los estudios les resta poder y muchas recomendaciones están dadas con base en consensos de expertos. Se necesita conducir mayores investigaciones que puedan brindar mejor evidencia en cuanto al manejo hidroelectrolítico, soporte nutricional parenteral, ayudas diagnósticas, seguimiento y tratamiento farmacológico.

## Referencias

- Mosalli R, Paes B. Patent ductus arteriosus: optimal fluid requirements in preterm infants. *NeoReviews*. 2010;11(9):e495-e502.
- Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al, editors. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr*. 2008; 69(5): 454-81.
- Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH, Maheshwari A. Patent ductus arteriosus in premature neonates. *Drugs*. 2012; 72(7): 907-16.
- Philips III JB, Garcia-Prats JA, Kim MS. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants [monografía en Internet]. Massachusetts: UpToDate; 2013 [citado 7 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-patent-ductus-arteriosus-in-premature-infants>
- Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM, Rondón MA, Charry LP. Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors. *ISRN Pediatr*. 2012; 2012:685151.
- Tamayo Pérez ME, Arango Rivera MV, Tamayo Múnera C. Fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis necrosante en neonatos menores de 1.500 g. *Iatreia*. 2006;19(4): 356-67.
- Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: Should we treat it?. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48(9):753-8.
- De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2012;161(3):404-8.
- Anabrees J, Alfaleh K. Fluid restriction and prophylactic indomethacin versus prophylactic indomethacin alone for prevention of morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD007604.
- Foo A. North Trent Neonatal Network clinical guideline: patent ductus arteriosus [monografía en Internet]. Londres: North Trent Neonatal Network; 2013 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.northtrentneonatal.nhs.uk/UserFiles/File/Guidelines/PDA%20-%202012.pdf>.
- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003481.
- Meißner U, Chakrabarty R, Topf H-G, Rascher W, Schroth M. Improved closure of patent ductus arteriosus with high doses of ibuprofen. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(4):586-90.
- Colombia. Ministerio de la Protección Social. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la unidad de pago por capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: El Ministerio; 2009.
- Hajj H, Dagle JM. Genetics of patent ductus arteriosus susceptibility and treatment. *Semin Perinatol*. 2012 Apr; 36(2):98-104.
- San Luis-Miranda R, Arias-Monroy LG, Peralta-Pedrero ML, Lázaro-Castillo JL, León-Ávila JL, Benítez-Aréchiga ZM, et al. Guía de práctica clínica. Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012; 50 (4): 453-63.
- Tejera Ramírez C, Suárez Cabrera P, Antúnez Jiménez M, Falcón González H. Ductus arterioso persistente en el prematuro. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica* [monografía en Internet]. Madrid: Telecardiologo; 2009 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://telecardiologo.com/descargas/37697.pdf>.
- Tauzin L, Joubert C, Noel AC, Bouissou A, Moulies ME. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2012;101(4):419-23.
- Connuck D, Sun JP, Super DM, Kirchner HL, Fradley LG, Harcar-Sevcik RA, et al. Incidence of patent ductus arteriosus and patent foramen ovale in normal infants. *Am J Cardiol*. 2002; 89(2), 244-247.
- Acosta JC, Castaño Castrillón JJ, Álvarez C, Gaitán LF, León Tufiño AM, Mariño I, et al. Prevalencia de las cardiopatías congénitas en un hospital de la ciudad de Manizales, Colombia, años 2000 y 2008. *Arch Med Manizales*. 2009;9(2):99-109.
- Popat H, Kapoor V, Travadi J. Patent ductus arteriosus in infants <29 weeks gestation—outcomes and factors affecting closure. *Indian Pediatr*. 2012;49(8):615-20.
- Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):17.
- Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound?. *Semin Perinatol*. 2012 Apr; 36(2):114-22.
- Pilling E, Bustani P. North Trent Neonatal Network clinical guideline: feeding the preterm infant [monografía en Internet]. Londres: North Trent Neonatal Network; 2011 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.northtrentneonatal.nhs.uk/UserFiles/File/Feeding%20COMPLETED.pdf>
- Trefz M, Wilson N, Acton R, Hess DJ, Bass JL. Echocardiographic assessment of ductal anatomy in premature infants—lessons for device design. *Echocardiography*. 2010;27(5):575-9.
- Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995;127(5):774-9.
- Murase M, Ishida A, Momota T. Serial pulsed Doppler assessment of early left ventricular output in critically ill very low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(4):442-8.
- Ruiz González MD, Gómez Guzmán E, Párraga Quiles MJ, Tejero MA, Guzmán Cabañas JM. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP (Neonatología): ductus arterioso persistente [monografía en Internet]. Madrid: AEP; 2008 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36.pdf>
- Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, Lee JW. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(3):e255-e61.
- Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr*. 2005;147(1):38-42.
- Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude. *J Perinatol*. 2010;30(12):780-5.
- Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol*. 2005;25(11):709-13.
- Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr*. 1982;101(3):423-32.
- Tammela O, Lanning F, Koivisto M. The relationship of fluid restriction during the 1st month of life to the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants: a 1-year radiological follow up. *Eur J Pediatr*. 1992;151(4):295-9.
- Von Stockhausen H, Struve M. Effects of highly varying parenteral fluid intakes in premature and newborn infants during the first three days of life (author's transl). *Klin Padiatr*. 1980;192(6):539.

35. Bell E, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD000503.
36. Ekici F, Atasay B, Gunlemez A. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006;6(1):28-33.
37. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral Feeding during Indomethacin and Ibuprofen Treatment of a Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr.* 2013 Aug; 163(2):406-11.
38. Philips III JB, Garcia-Prats JA, Fulton DR, Kim MS. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. [monografía en Internet]. Massachusetts: UpToDate; 2013 [citado 7 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-premature-infants>
39. Maruyama K, Fujitu T. Effects of prophylactic indomethacin on renal and intestinal blood flows in premature infants. *Pediatr Int.* 2012;54(4):480-5.
40. van der Lugt NM, Lopriore E, Bökenkamp R, Smits-Wintjens VE, Steggerda SJ, Walther FJ. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2012;171(11):1673-7.
41. Bhatt M, Petrova A, Mehta R. Does treatment of patent ductus arteriosus with cyclooxygenase inhibitors affect neonatal regional tissue oxygenation?. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1307-14.
42. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003745.
43. Brunner B, Hoeck M, Schermer E, Streif W, Kiechl-Kohlendorfer U. Patent Ductus Arteriosus, Low Platelets, Cyclooxygenase Inhibitors, and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *J Pediatr.* 2013 Jul; 163(1):23-8.
44. Brion L, Campbell D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3).
45. Desandes R, Jellimann JM, Rouabah M, Haddad F, Desandes E, Boubred F, et al. Echocardiography as a guide for patent ductus arteriosus ibuprofen treatment and efficacy prediction. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):324-7.
46. Keller RL, Clyman RI. Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 2003;112(3):583-7.
47. Desfrere L, Thibaut C, Kibleur Y, Barbier A, Bordarier C, Moriette G. Unbound bilirubin does not increase during ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr.* 2012;160(2):258-64.
48. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of the patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol.* 2010;27(5):425.
49. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012;161(4):689-94.
50. El-Khuffash AF, Jain A, Dragulescu A, McNamara PJ, Mertens L. Acute changes in myocardial systolic function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation: a tissue Doppler and myocardial deformation study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Oct; 25(10):1058-67



## CONVULSIÓN FEBRIL SIMPLE

Andrés Quintana MD\*, Marisela Gil MD\*\*

### Resumen

La crisis febril simple está relacionada con una gran variedad de patologías que cursan con fiebre. Su manejo amerita un enfoque claro para prevenir complicaciones, evitar el riesgo de recurrencias, optimizar los recursos y lograr una adecuada orientación de los padres. Se revisa la literatura sobre convulsión febril simple, debido a que pese a la exacta definición de ésta, sus criterios diagnósticos y tratamiento en el servicio de urgencias aun dan lugar a controversias. Es necesario unificar conceptos y actualizarlos, para disminuir el diagnóstico equivocado que conlleva a errores terapéuticos.

*Palabras clave:* crisis febril simple, edad, riesgo, diagnóstico, tratamiento.

*Abreviaturas:* CF (S), convulsión (es) febril (es) (simples).

## SIMPLE FEBRILE CONVULSION

### Abstract

A simple febrile crisis is related with a great variety of febrile illnesses. A clear approach to management is essential in order to prevent complications and recurrence risk, optimizing resources and achieving adequate counseling to parents. The literature on simple febrile convulsion was reviewed. Despite it has an exact definition, there are still controversies regarding its diagnostic criteria and management at the emergency ward. Unifying and updating concepts is needed to reduce wrong diagnosis leading to therapeutic errors.

*Key words:* simple febrile crisis, age, risk, diagnostic, treatment

---

Fecha recibido: noviembre 15 de 2013 - Fecha aceptado: junio 26 de 2014

\* Neuropediatra Instructor Asociado, Docente de la Universidad del Quindío, Hospital San Juan de Dios, Armenia, Colombia.

\*\* Residente III año de Pediatría. Hospital de San José. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

## Introducción

La CFS presenta una alta incidencia en la infancia (2 a 5%) y se relaciona con una gran variedad de patologías que cursan con fiebre.<sup>1</sup> Su manejo amerita un enfoque claro para prevenir complicaciones, evitar el riesgo de recurrencias, optimizar los recursos y lograr una adecuada orientación de los padres. A menudo estos niños ingresan y se someten a variados procedimientos diagnósticos y terapéuticos, a pesar de que no existan pruebas firmes que los sustenten. El análisis del adecuado tratamiento del niño con CF de acuerdo con la evidencia científica constituye un buen entorno para ilustrar los problemas comunes y específicos que entraña la realización de una práctica clínica basada en las mejores pruebas científicas.<sup>2</sup>

Para conceptualizar los aspectos que rodean la CF, se realizó una búsqueda basada en Medical Subject Headings (*MeSH*), después se revisaron las bases de datos en inglés de PUBMED, HINARI, OVID y datos en español de LILACS y SCIELO. Se analizaron 53 artículos, más de 50% de ellos en texto completo, todos los cuales se incluyen por la actualización que ofrecen.

## Definición

El *National Health Institute* define la CF como un fenómeno de la lactancia o de la infancia, que por lo regular se produce entre los tres meses y los cinco años de edad, relacionada con la fiebre pero sin datos de infección intracraneal o causa identificable.<sup>3-6</sup> Cerca de un millón y medio de CF ocurren por año en los Estados Unidos; muchas entre los 6 y 36 meses de edad con un pico a los 18 meses. La incidencia es entre 2 y 5%, y al menos 3 a 4% de todos los niños en Norteamérica han experimentado al menos una CF antes de los cinco años.

El riesgo de recurrencia está relacionado con circunstancias como antecedente familiar, infecciones virales tipo influenza A, metapneumovirus, herpes virus tipo 6 y anemia por deficiencia de hierro.<sup>7-10</sup> Se ha visto que se presenta con mayor incidencia en varones con una relación de 1,5:1. La mortalidad por la propia CF es nula. El 25 a 40% de los pacientes con presentan antecedente familiar de crisis febriles. La posibilidad

de evolucionar a epilepsia está entre el 2 a 5%, un poco más alta que la población general.<sup>4,5,11-13</sup>

## Clasificación

*Crisis febril simple*: representa el 72% de las crisis febriles y se caracteriza por convulsión generalizada<sup>4,14</sup>, de corta duración (menor de 15 minutos) incluyendo el período posictal, sin compromiso neurológico posterior ni evidencia de infección intracraneana o alteraciones metabólicas severas. Se presenta solo una vez en un período de 24 horas. Pueden tener antecedentes familiares de CF, pero no de epilepsia.<sup>11,15</sup> Louis y col. plantean elementos clínicos de las crisis febriles simples tales como edad entre seis meses y cinco años, crisis tónico clónica generalizada, cese espontáneo de la crisis en menos de quince minutos, retorno a un estado de alerta luego de la crisis, fiebre (>38°C), una convulsión en un período de 24 horas y ausencia de alteración neurológica previa.<sup>16</sup>

*Crisis febril compleja*: comprende el 27% y se caracteriza por una duración superior a quince minutos, con dos o más episodios en 24 horas, incluido el estado posictal, con antecedentes de alteraciones en el desarrollo psicomotor, historia familiar de epilepsia o presentación de convulsiones. Al examen físico presenta compromiso del sistema nervioso.

Las crisis simples son benignas, mientras que es controversial si las complejas tienen una asociación con el desarrollo de la epilepsia del lóbulo temporal en la vida posterior. Un estudio de cohortes en el Reino Unido encontró que a los 10 años de edad, los niños con crisis febriles no difirieron en el progreso del ámbito académico, el intelecto o el comportamiento en comparación con aquellos sin crisis febriles.<sup>17</sup> El 55 a 94% de los casos son tipo tónico-clónicas, 7 a 33% tónicas y clónicas de 3 a 28%. De las convulsiones febriles entre 90 y 93% son generalizadas, y en menor proporción focales.<sup>14,18-25</sup>

## Etiología y fisiopatología

La crisis febril ocurre en la edad pediátrica, dado que la excitabilidad de la corteza cerebral es alta y depende de la inmadurez de la corteza y la organización córti-



cosubcortical, y de factores bioquímicos o inmadurez de las diferentes vías de neurotransmisores. Muchos de estos se han descrito en el proceso de CF. Se han documentado dentro de los más frecuentes las alteraciones en la transmisión gabaérgica, dopaminérgica, histaminérgica y serotoninérgica.<sup>26</sup>

La inflamación está emergiendo como un importante mecanismo que contribuye a epileptogénesis. Con respecto a los reactantes inflamatorios, la interleuquina 1 $\beta$  es uno de los principales pirógenos a nivel central. La IL-1 $\beta$  ha mostrado aumento de la excitabilidad neuronal, actuando en las vías del glutamato y GABA. Sin embargo, no es claro si la IL-1 $\beta$  contribuye al proceso epileptogénico.<sup>26</sup>

En un estudio retrospectivo se comparó la frecuencia de CF entre quienes recibieron antihistamínico vs el grupo placebo, evidenciándose que la histamina eleva el umbral de ataque y reduce la gravedad y la duración de las crisis. Estos procesos se ven alterados por el uso de antihistamínicos, facilitando la convulsión por fiebre.<sup>27</sup> Por otro lado el aumento de la temperatura cerebral (hipertermia) podría generar la convulsión por inmadurez de los mecanismos de la termorregulación y una limitada capacidad para incrementar el metabolismo energético celular ante temperaturas elevadas.

Se ha visto que la vacunación es uno de los factores predisponentes en los niños pues se encontró un riesgo cuatro veces mayor de convulsiones febriles después del procedimiento en un período de una a dos semanas.<sup>27</sup> En cuanto a la vacuna de DPT se han visto entre el primer y tercer día, con la triple viral (MMR) el riesgo aumenta en 1,5 a 3 veces. En un estudio realizado en Dinamarca por Vestergaard y col. se informó que el riesgo relativo (RR) de crisis febriles se incrementa durante las dos semanas posteriores a la vacunación contra la triple viral (2.75; CI 95%: 2.55-2.97). Este riesgo está aumentado en niños con historia familiar de crisis febril 3.97 veces por 1.000 niños (95% CI, 2.9-5.4). Quienes presentan convulsión febril posterior a la vacunación contra la triple viral, tienen un riesgo de recurrencia de crisis febriles, mas no de epilepsia. Esto se atribuye al incremento de la replicación viral y la reacción inflamatoria establecida por el huésped.<sup>28</sup>

Las crisis febriles pueden ser una complicación en los niños pequeños que sufren infección con alta carga viral de virus de la influenza H1N1 y se ha postulado que la menor edad puede predisponer a una mayor propensión a secuelas neurológicas graves y a largo plazo el daño neurológico puede ser consecuencia de aumento de citoquinas y alteración de la regulación del sistema inmune debido a la infección.<sup>29</sup>

## Factores genéticos

La CF sigue una herencia autosómica dominante<sup>30</sup> con un patrón de penetrancia incompleto, por lo que se puede presentar como una herencia multifactorial y poligénica con o sin distribución. Por tanto, su expresión fenotípica puede verse inhibida por otros factores, ya sean ambientales o genéticos.

Los estudios de ligamiento en familias grandes, han permitido identificar cinco diferentes localizaciones, mapeados en los cromosomas: 2, 5, 6, 8 y 19. Tres (FEB1 en el cromosoma 8q13-21, FEB2 en el 19p13, 3 y FEB3 en el 2q23-24) se identificaron en una única gran familia. Otro locus, FEB4, se encontró en el cromosoma 5q14-15 de 47 pequeñas familias y el quinto FEB5, en el cromosoma 6q22-24 se halló en dos familias. Ello indica la heterogeneidad genética de las CF. Si se confrontan los genotipos con los fenotipos clínicos de CF simples y complejas, se observa que los pacientes con genotipo FEB2 cursan preferentemente con CF complejas, sin crisis epilépticas posteriores; mientras que muchos pacientes con genotipo FEB1, FEB2 y FEB4 presentan después crisis epilépticas afebriles, y con genotipo FEB5 solo presentan CF aisladas.<sup>22</sup>

En la **Tabla 1** se muestran los hallazgos en biología molecular en las CF y los síndromes epilépticos relacionados que inician con CF.<sup>22</sup>

La presentación clínica a menudo está dada por episodios de fijación de la mirada, luego supravversión de esta con posterior rigidez generalizada, rara vez focal o con movimientos musculares.<sup>8-10</sup> La duración suele ser breve, entre uno y tres minutos, en el 93% de los casos.<sup>4,14</sup> Los principales desencadenantes de

**Tabla 1. Genes relacionados con convulsión febril y otros síndromes epilépticos asociados**

Síndrome epiléptico	Locus	Gen	Proteína
Convulsiones febriles, familia 1	8q13-q21		
Convulsiones febriles, familia 2	19p13.3		
Convulsiones febriles, familia 3	2q23-q24		
Convulsiones febriles, familia 4	5q14-q15		
Convulsiones febriles, familia 5	6q22-q24		
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus, tipo 1	19q13.1	SCN1B	Subunidad beta 1 del canal del Na <sup>+</sup> dependiente del voltaje (SCN1B)
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus, tipo 2	2q21-q33	SCN2A	Subunidad alfa 2 del canal de Na <sup>+</sup> dependiente del voltaje
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus, tipo 3	5q31.1-q33.1	GABRG2	Receptor gamma-2 del ácido gamma-amino butírico
Epilepsia mioclónica severa del niño	2q	SCN1A	Subunidad alfa 1 del canal del Na <sup>+</sup> dependiente del voltaje
Convulsiones febriles y epilepsia lóbulo temporal	Cromosoma 1 y 8		

una CF son: fiebre, infecciones virales, anemia por deficiencia de hierro, infecciones bacterianas de las vías respiratorias altas, gastroenteritis aguda, exantema súbito, otitis media aguda, infecciones del tracto urinario y reacciones febriles tras la vacunación.<sup>7</sup> Los diagnósticos diferenciales incluyen las infecciones del sistema nervioso central, factores desencadenantes en niños con epilepsia y otras que se incluyen en la **Tabla 2**.<sup>31</sup>

## Diagnóstico

La Academia Americana de Pediatría basada en consensos y publicaciones, no recomienda la realización de exámenes en un niño neurológicamente sano luego de una primera CFS, porque ha demostrado ser ineficaz para predecir ocurrencia de futuras crisis afebriles.<sup>32</sup>

**Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de convulsión febril**

<b>Infección del sistema nervioso central</b>	Meningitis Encefalitis
<b>Desencadenantes de la convulsión febril en niños con epilepsia</b>	
<b>Otras causas</b>	Enfermedades sistémicas Bacteremia oculta Trauma craneoencefálico Intoxicación Desequilibrio electrolítico Hipoglicemia

**Punción lumbar:** ante una primera CF debe considerarse, siempre teniendo presente la edad del niño. Después de los 18 meses no se justifica su práctica rutinaria, mientras que antes de los 12 meses hay que considerarla ya que los signos meníngeos pueden estar ausentes.<sup>16</sup> Un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes de 6 a 18 meses de edad que presentaron una primera CFS entre octubre de 1995 y octubre de 2006, mostró que el riesgo de meningitis bacteriana con esta presentación es muy baja.<sup>33</sup>

Los niños entre seis y doce meses de edad que presentan una convulsión y fiebre, la punción lumbar es una opción cuando no ha recibido las vacunas programadas como se recomienda o el estado de inmunización no se puede determinar a causa de un aumento del riesgo de meningitis bacteriana. La punción lumbar se indica en niños que han recibido tratamiento con antibióticos.<sup>32</sup>

El electroencefalograma puede ser un factor de confusión más que una ayuda diagnóstica. No hay ningún estudio prospectivo que haya podido demostrar la existencia de una relación entre la presencia de unas anomalías paroxísticas en niños que padecen CF y el posterior desarrollo de una epilepsia.<sup>16</sup>

## Tratamiento

El tratamiento inmediato de un niño que ha presentado una CF debe cumplir un triple objetivo: controlar

la crisis, tratar el agente causal del proceso febril e informar a los padres.

Para el control de la crisis, existen dos tipos de manejo: a) crítico, en el momento de la convulsión o al poco tiempo de ésta con benzodiazepina (midazolam, diazepam) o ácido valproico y b) profiláctico (terapia continua o intermitente) con ácido valproico, fenitoína y diazepam.

Gran parte de las CFS tienen resolución espontánea (dos a tres minutos) y no requieren manejo adicional. En algunas ocasiones cuando se prolongan ó son recurrentes se procede al manejo farmacológico.<sup>34</sup> Si existe gran ansiedad familiar, alto riesgo de recurrencias, crisis prolongadas o difícil acceso al sistema sanitario, se indica profilaxis beneficiándose más los niños con dos o más factores de riesgo.

El fármaco de elección es diazepam oral (DO) o rectal (DR). Los candidatos para tratamiento de rescate se mencionan en la **Tabla 3**<sup>30</sup>, de preferencia con DR al tener una absorción más rápida (alcanza nivel terapéutico a los diez minutos de su administración) y menos efectos secundarios. Debe administrarse al inicio del proceso febril en dosis de 0,33 mg/k/dosis (máximo de 7,5 mg/dosis), se puede repetir cada ocho horas si la fiebre persiste durante las primeras 24 horas (el 98% de las CF ocurren en las primeras 24 horas del comienzo de la fiebre) hasta un máximo de tres dosis. Es dudosa su necesidad en las 24 horas siguientes.<sup>34</sup>

**Tabla 3.** Candidatos para tratamiento de rescate con diazepam rectal

Convulsión febril compleja	Alto riesgo de recurrencia	Otros factores
En especial sí es prolongada o múltiple	Niños pequeños	Intervalo largo del centro médico
	Historia familiar de convulsiones febriles	Padres ansiosos
	Convulsiones como la primera manifestación de fiebre	
	Hipotermia	

Fuente: *Shinnar S, O'Dell C. Febrile seizures. Pediatr Ann 2004 Jun;33(6):394-401.*

No hay evidencia de tratamientos para prevenir crisis recurrentes, sin embargo algunos estudios demuestran que la administración continua de fenobarbital y ácido valproico es útil y eficaz, pero se debe evaluar el riesgo/beneficio por las potenciales reacciones adversas a los medicamentos.<sup>35</sup> El manejo lógico es disminuir la temperatura pero su efectividad es discutida. Un estudio aleatorio con placebo comparó bajas dosis de diazepam y acetaminofen, sin evidencia que el último prevenga la recurrencia de las crisis.<sup>36</sup>

Beneficios y riesgos del tratamiento con antitérmicos intermitentes: la administración de paracetamol o ibuprofeno en forma pautada (cada cuatro horas) o cuando sube la fiebre, no ha demostrado que reduzca el riesgo de CFS. Aunque son antitérmicos seguros y eficaces, su sobredosificación puede producir importantes efectos adversos.<sup>5</sup>

El manejo general y básico de la reanimación pediátrica es despejar la vía aérea, monitorizar y asegurar un acceso venoso y en caso de ser necesario se administra oxígeno.<sup>34</sup> Se inicia diazepam a dosis de 0.5 mg/k y se puede continuar una infusión máxima de 5 mg/min, el cual se suspende cuando la CF cede. En caso de ser necesario se puede repetir la misma dosis con intervalo de diez minutos.

## Medicamentos anticonvulsivantes

*Fenobarbital:* es eficaz en la prevención de la recurrencia de las CFS<sup>37</sup> y es de elección inicial en las convulsiones neonatales.<sup>38</sup> Los efectos adversos incluyen hiperactividad, irritabilidad, letargo, alteraciones del sueño y reacciones de hipersensibilidad. Los cambios en el comportamiento pueden ocurrir en 20% a 40% de los pacientes y pueden ser tan graves que exigen la interrupción del fármaco.<sup>39-43</sup>

*Fenitoína:* no ha demostrado ser eficaz en la prevención de la recurrencia de las CFS, incluso cuando se encuentra en el rango terapéutico.<sup>44,45</sup>

*Valproatos:* el ácido valproico parece tan eficaz en la prevención de las CFS recurrentes como el fenobar-

bital y bastante más efectivo que el placebo.<sup>46-48</sup> Los inconvenientes de la terapia incluyen su rara asociación con hepatotoxicidad grave (en especial en niños <2 años), trombocitopenia, pérdida o ganancia de peso, trastornos gastrointestinales y pancreatitis.<sup>41</sup>

*Diazepam*: un estudio controlado doble ciego de pacientes con antecedentes de CF ha demostrado que la administración de diazepam oral (dada en el momento de la fiebre) podría reducir la recurrencia; se les administró vía oral (0,33 mg/k, cada ocho horas durante 48 horas) o un placebo en el momento de la fiebre. El riesgo de CF por persona y año se redujo 44% con diazepam.<sup>48</sup>

Un estudio más reciente muestra que niños con antecedentes de CF a quienes se les administró diazepam oral en el momento de la fiebre y luego se compararon con un grupo control sin tratar, en los primeros hubo una tasa de recurrencia del 11% en comparación con 30% en el grupo control.<sup>49</sup>

Un posible inconveniente de la medicación intermitente es que podría una crisis ocurrir antes de que la fiebre se presente. En ocasiones se puede utilizar la droga profiláctica en los casos de recidivas frecuentes, cuando la ansiedad de los padres es extrema o si existe el riesgo de convulsiones prolongadas o múltiples.<sup>50</sup> Los efectos adversos de diazepam oral o rectal así como midazolam intranasal y bucal, incluyen letargo, somnolencia y ataxia. La depresión respiratoria es muy rara, incluso cuando se administra por vía rectal.<sup>51</sup>

*Antipiréticos*: ningún estudio ha demostrado que en ausencia de los anticonvulsivantes reduzcan el riesgo de recurrencia de las CF. Camfield y col. trataron a 79 niños que habían tenido una primera CF con un placebo, además de instrucciones del uso de antipiréticos (aspirina o acetaminofén) frente a fenobarbital diario más antipiréticos (aspirina o acetaminofén).<sup>52</sup> El riesgo de recurrencia fue significativamente menor con fenobarbital, lo que sugiere que el uso de antipiréticos no sirve para prevenir la recurrencia de las CF. La administración de acetaminofén profiláctico durante los episodios febriles es ineficaz para prevenir o reducir la fiebre y prevenir la recurrencia de las CF.<sup>53</sup>

## Conclusiones

La CF es una patología dentro de un espectro benigno por llamarlo de alguna forma, pero puede llegar a causar angustia tanto en la familia como incluso en el personal médico y paramédico que asiste el evento. Por ello, es de gran importancia tener conocimiento claro del diagnóstico, la clínica y sobre todo del manejo adecuado que debe recibir un paciente con CF en cualquier escenario, basados siempre en las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) sobre reanimación pediátrica básica y avanzada.

Se debe recordar siempre que el principal diagnóstico diferencial es meningitis y como tal es pertinente realizar una evaluación clínica y paraclínica exhaustiva y de ser necesario una punción lumbar. Es importante aclarar también que el principal riesgo de la CF es su recurrencia en los porcentajes expuestos con anterioridad.

La Academia Americana de Pediatría recomienda que ninguna terapia anticonvulsivante, continua o intermitente, se recomienda en niños con una o más CF y que debe ofrecerse a los padres un apropiado soporte emocional y educacional para calmar la ansiedad.

## Referencias

1. Izquierdo Bello A, Correa NL, Bolaños CE, Forero FA, Naranjo AR. Protocolo para el estudio y manejo de las crisis febriles PRECOP. CCAP. 2011;10(1):37-41.
2. Ochoa-Sangrador C, Gonzalez de Dios J. [Consistency of clinical practice with the scientific evidence in the management of febrile seizures]. Rev Neurol. 2006;43(2):67-73.
3. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. Int J Med Sci. 2007;4(2):110-4.
4. Rufo Campos M. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP (neurología pediátrica): crisis febriles. [monografía en Internet]. Madrid: AEP; 2008 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8-cfebriles.pdf>
5. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics. 2008;121(6):1281-6.
6. Monteny M, Berger MY, van der Wouden JC, Broekman BJ, Koes BW. Triage of febrile children at a GP cooperative: determinants of a consultation. Br J Gen Pract. 2008; 58(549):242-7.
7. Naveed-ur-R, Billoo AG. Association between iron deficiency anemia and febrile seizures. J Coll Physicians Surg Pak. 2005;15(6):338-40.
8. Marcy M, Rogers R, Mackowiak PA. High fevers as a cause of central nervous system sequelae. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(3):294-5.

9. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr*. 1995;127(1):95-7.
10. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics*. 2001;108(4):E63.
11. Casasbuenas OL, Velez A. Guía de manejo para crisis febriles. *Rev Méd Sanitas*. 2009;12(4):56-8.
12. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592-6.
13. Verity CM. Do seizures damage the brain?. The epidemiological evidence. *Arch Dis Child*. 1998;78(1):78-84.
14. Ripoll Lozano A, Santos Borbujo J. Convulsiones febriles. Protocolo diagnóstico-terapéutico. *Bol Pediatr*. 2000;40:68-71.
15. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics*. 2004;114(3):874-7.
16. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(1):83-93.
17. Koyama R, Matsuki N. Novel etiological and therapeutic strategies for neurodiseases: mechanisms and consequences of febrile seizures: lessons from animal models. *J Pharmacol Sci*. 2010;113(1):14-22.
18. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(4):371-8.
19. Davis RL, Barlow W. Placing the risk of seizures with pediatric vaccines in a clinical context. *Paediatr Drugs*. 2003;5(11):717-22.
20. Golnik A. Pneumococcal meningitis presenting with a simple febrile seizure and negative blood-culture result. *Pediatrics*. 2007;120(2):e428-31.
21. Millar JS. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician*. 2006;73(10):1761-4.
22. Nieto Barrera M, Nieto Jiménez M, Nieto Jiménez E. Convulsión febril. *Pediatr Integr*. 2007;11(9):753-8.
23. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(2):167-94.
24. Hopton Cann SA. Febrile seizures in young children: role of fluid intake and conservation. *Med Sci Monit*. 2007;13(9):RA159-67.
25. Haslam R. Convulsiones en la infancia. En: Kliegman, Robert M, editor. *Nelson tratado de Pediatría*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1997. p. 2102-4.
26. McClelland S, Dube CM, Yang J, Baram TZ. Epileptogenesis after prolonged febrile seizures: mechanisms, biomarkers and therapeutic opportunities. *Neurosci Lett*. 2011;497(3):155-62.
27. Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, Sawai C, Akabori S, Maruo Y, et al. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2010;42(4):277-9.
28. Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain Dev*. 2009;31(5):372-7.
29. O'Leary MF, Chappell JD, Stratton CW, Cronin RM, Taylor MB, Tang YW. Complex febrile seizures followed by complete recovery in an infant with high-titer 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3803-5.
30. Shinnar S, O'Dell C. Febrile seizures. *Pediatr Ann*. 2004;33(6):394-401.
31. Rojas de Recalde L, Montiel de Doldán ME, Sostoa G, Aldana A, Lezciano M. Convulsión febril. *Pediatr (Asunción)*. 2011;38(1):63-7.
32. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389-94.
33. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics*. 2009;123(1):6-12.
34. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 1:2-6.
35. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):751-6.
36. Baumann RJ. Prevention and management of febrile seizures. *Paediatr Drugs*. 2001;3(8):585-92.
37. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, Dale EP, Forsythe A, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics*. 1977;59(3):378-85.
38. Prasad AN, Seshia SS. Status epilepticus in pediatric practice: neonate to adolescent. *Adv Neurol*. 2006;97:229-43.
39. Antony JH, Hawke SH. Phenobarbital compared with carbamazepine in prevention of recurrent febrile convulsions. A double-blind study. *Am J Dis Child*. 1983;137(9):892-5.
40. Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. *Arch Dis Child*. 1978;53(8):660-3.
41. Lee K, Melchior JC. Sodium valproate versus phenobarbital in the prophylactic treatment of febrile convulsions in childhood. *Eur J Pediatr*. 1981;137(2):151-3.
42. Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol*. 1994; 36(10):887-92.
43. Bacon CJ, Hierons AM, Mucklow JC, Webb JK, Rawlins MD, Weightman D. Placebo-controlled study of phenobarbitone and phenytoin in the prophylaxis of febrile convulsions. *Lancet*. 1981;2(8247):600-4.
44. Melchior JC, Buchthal F, Lennox-Buchthal M. The ineffectiveness of diphenhydantoin in preventing febrile convulsions in the age of greatest risk, under three years. *Epilepsia*. 1971;12(1):55-62.
45. Wallace SJ, Smith JA. Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbitone. *Br Med J*. 1980;280(6211):353-4.
46. Mabelle N, Mabelle JC, Plasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention of recurrent febrile convulsions--a randomized therapeutic assay: sodium valproate, phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics*. 1984;15(1):37-42.
47. Ngwane E, Bower B. Continuous sodium valproate or phenobarbitone in the prevention of 'simple' febrile convulsions. Comparison by a double-blind trial. *Arch Dis Child*. 1980;55(3):171-4.
48. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*. 1993;329(2):79-84.
49. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8(3):131-4.
50. Offringa M, Moyer VA. Evidence based paediatrics: Evidence based management of seizures associated with fever. *Br Med J*. 2001;323(7321):1111-4.
51. Pellock JM, Shinnar S. Respiratory adverse events associated with diazepam rectal gel. *Neurology*. 2005;64(10):1768-70.
52. Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shapiro SH, Cummings C, Camfield PR. Side effects of phenobarbital in toddlers; behavioral and cognitive aspects. *J Pediatr*. 1979;95(3):361-5.
53. Chang YC, Guo NW, Huang CC, Wang ST, Tsai JJ. Neurocognitive attention and behavior outcome of school-age children with a history of febrile convulsions: a population study. *Epilepsia*. 2000;41(4):412-20.

# AISLAMIENTOS BACTERIANOS EN APENDICITIS AGUDA

Maikel Adolfo Pacheco MD\*, Adriana Maria Jiménez MD\*\*, Luis Alfonso Franco MD\*\*\*

## Resumen

La apendicitis aguda es una patología de interés a nivel mundial con una incidencia de 100 por cada 100.000 personas/año, reportada a nivel europeo y norteamericano. La fisiopatología en forma experimental se ha relacionado con un proceso obstructivo, que evoluciona a estado isquémico favoreciendo la translocación bacteriana, por lo cual se han relacionado los distintos microorganismos como factor de importancia en el desarrollo de sus complicaciones. Se realizó una revisión de los estudios publicados en PubMed en los últimos veinte años con términos MeSH apendicitis, bacteria y etiology donde se documentó la *E. coli* como el germen bacteriano más común y *B. fragilis* como un anaerobio frecuente. No se encontraron estudios que reporten perfiles de sensibilidad a resistencia antibiótica.

**Palabra clave:** apendicitis MeSH, apendicitis, bacteria MeSH, bacteria, etiología MeSH, etiology.

## BACTERIAL ISOLATIONS IN ACUTE APPENDICITIS

### Abstract

Acute appendicitis is a common clinical condition worldwide. Its current incidence is about 100 per 100,000 people-year in Europe and North America. Experimentally, its pathophysiology has been related to an obstructive process which progresses to ischemia favoring bacterial translocation, due to which various microorganisms have been implicated as an important factor in the development of complications. A review of the studies published in PubMed during the last twenty years was performed using MeSH terms, apendicitis, bacteria and etiology. *E. coli* is documented in reviewed literature as the commonest bacteria isolated and *B. fragilis* as a frequent anaerobic organism. No studies reporting antibiotic sensitivity/ resistance profiles were found.

**Key words:** apendicitis MeSH, apendicitis, bacteria MeSH, bacteria, etiology MeSH, etiology

Fecha recibido: febrero 10 de 2014 - Fecha aceptado: abril 25 de 2014

\* Cirujano General, Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

\*\* Profesora Asociada, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Jefe del Comité de Infecciones, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

\*\*\* Residente II Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

El cuadro clínico de la apendicitis aguda hace parte de una de las dos causas más frecuentes de patología de manejo quirúrgico en los servicios de cirugía general en nuestro país. A nivel mundial tiene una gran incidencia con una estimación aproximada de 100 por cada 100.000 personas/año entre la población de Europa y Norteamérica, con un pico de incidencia mayor en adolescentes y adultos jóvenes entre 10 y 19 años.<sup>1</sup>

En nuestra experiencia local en el Hospital de San José se realizaron en los últimos tres años entre 500 y 700 apendicectomías/año, siendo la intervención quirúrgica de urgencia más frecuente realizada por el servicio de cirugía general. La fisiopatología del cuadro clínico en forma experimental se ha relacionado con un proceso obstructivo, lo que conlleva a un aumento progresivo de la presión intraluminal desarrollando un proceso isquémico, translocación bacteriana al espacio peritoneal y por último peritonitis y/o plastrón apendicular.<sup>2-4</sup> El manejo inicial es quirúrgico mediante apendicetomía seguido de uno complementario con antibióticos, que puede ser profiláctico o terapéutico dependiendo de la fase clínica documentada en el procedimiento quirúrgico.<sup>5,6</sup>

A través del avance logrado en el conocimiento de la fisiopatología del cuadro clínico de apendicitis aguda, se ha documentado el importante papel que desarrollan los microorganismos en el proceso fisiopatológico, en especial con la aparición de las complicaciones, razón por la que desde hace ya bastante tiempo se ha propuesto conocer con claridad la flora intestinal a nivel del ciego, el íleon terminal y el apéndice cecal, propósito que se ha desarrollado en múltiples modalidades con cultivos primero de heces fecales, después de líquido peritoneal adyacente al apéndice cecal, luego se tomaron directos de los especímenes quirúrgicos y ahora con técnicas de inmunología en el laboratorio mediante reacciones antígenos y anticuerpos.<sup>5,7,8</sup>

En la rutina diaria no se realiza el aislamiento bacteriano en el proceso de atención a pacientes con cuadro de apendicitis aguda. La Sociedad Americana de En-

fermedades Infecciosas recomienda el uso de cultivos solo con fines epidemiológicos, con el objetivo de establecer los patrones de resistencia local y optimizar la antibioticoterapia.<sup>9</sup>

En la literatura médica se encuentra un gran número de estudios referentes a la flora bacteriana asociada con los procesos de apendicitis aguda, los cuales fueron desarrollados mediante el empleo de técnicas de cultivo para gérmenes aerobios, dada la gran dificultad y costos producidos para el desarrollo de cultivos para gérmenes anaerobios.<sup>6</sup>

Llama la atención las pocas publicaciones encontradas en las bases de datos a nivel latinoamericano y la completa ausencia de estudios de aislamientos bacterianos en proceso de apendicitis aguda a nivel nacional. En Colombia la única publicación encontrada referente al tema, fue la evaluación hecha sobre el uso de un protocolo de manejo antibiótico profiláctico en un hospital de Bogotá DC. En dicho estudio no se realizó la identificación de los microorganismos asociados con el proceso ni su perfil de sensibilidad/resistencia antibiótica.<sup>10</sup>

En la revisión de la literatura se encontraron pocas publicaciones elaboradas mediante medios de cultivos modernos, en especial en lo referente al de gérmenes anaerobios y por consiguiente de los perfiles de sensibilidad/resistencia correspondientes. Con el fin de realizar un aporte al conocimiento y evidencia sobre la relación e identificación de los gérmenes bacterianos asociados con el proceso inflamatorio apendicular, se hizo una revisión de los artículos más relevantes publicados en los últimos 20 años en la base de datos Pub Med.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos Pub Med con los términos MeSH apendicitis, bacteria y etiology obteniendo un total de 911 artículos; se refinó la búsqueda mediante la implementación de filtros con lo cual se logró un resultado final de 21 publicaciones, las cuales fueron el material para el desarrollo de este artículo (**Tabla 1**).

Tabla 1. Infecciones intraabdominales

	Total pacientes	Apendicitis	Cultivos	Aerobios	Anaerobios	Polimicrobiano	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella</i>	Anaerobios	<i>Streptococcus</i>
Bhavnani SM.	123	70	SI	68,30%	31,70%	65	59	11	26	sin dato
Malangoni MA	315	228	SI	no reporta	no reporta	255	177	sin dato	91	82
Oliva ME	502	292	SI	no reporta	no reporta	237	287	27	30	63
Barboza E.	20	17	SI	no reporta	no reporta	17	15	sin dato	10	sin dato
Solomkin JS	1029	536	SI	no reporta	no reporta	sin dato	279	52	142	89
Cohn SM.	282	118	SI	no reporta	no reporta	sin dato	123	25	53	47
Wilson SE	427	138	SI	no reporta	no reporta	sin dato	125	31	67	22
Brismar B.	134	sin dato	SI	no reporta	no reporta	sin dato	91	30	119	sin dato
Barie PS	217	71	SI	66%	no reporta	sin dato	sin dato	sin dato	sin dato	sin dato
Groot HG	80	30	SI	no reporta	no reporta	sin dato	sin dato	sin dato	sin dato	sin dato
	3129	1500								

## Resultados

El grupo de artículos revisados tiene un origen demográfico variado, la mayor parte es norteamericana con trece publicaciones, seguida por cinco estudios Europeos (Turquía, Noruega, Grecia y Dinamarca). La participación latinoamericana es de dos estudios (Argentina y Perú) y la asiática con uno. Los tipos de estudios fueron muy variados y se distribuyeron en series de casos cuatro publicaciones, enfoque clínico 16 artículos y uno de revisión.

Para el desarrollo de esta revisión, las publicaciones fueron divididas en dos grupos con el fin de facilitar el estudio; el inicial con las enfocadas al estudio de infecciones intraabdominales y el segundo aquella dedicada a la patología de apendicitis aguda.

El grupo inicial de once artículos, entre los cuales ocho fueron doble ciego aleatorios, uno multicéntrico aleatorio abierto, uno clínico y otro de revisión.<sup>11-20</sup> En nueve de los once estudios se reportó la apendicitis aguda como la principal causa de infección intraabdominal. El total de participantes fue de 3.129 pacientes, de los cuales 1.500 individuos presentaron apendicitis aguda como la causa de infección, lo que corresponde al 47.9% (Tabla 1). El reporte de frecuencia para aislamientos entre gérmenes aerobios y anaerobios,

se reportó solo en uno, cuyo resultado fue bacterias aerobias 68.3% y 31.7% anaerobias.<sup>11</sup>

La bacteria más frecuente en este grupo de publicaciones fue la *Escherichia coli* en 1.156 casos (40.8%). Entre los estudios que reportaron porcentajes, el segundo germen aerobio más común fue *Klebsiella pneumoniae* en 176 pacientes (6.2%). Con referencia al aislamiento de anaerobios, la bacteria más frecuente fue *Bacteroides fragilis*, con 957 reportes (33.7%).

Ocho artículos están enfocados al estudio de apendicitis aguda, cuatro informes de casos y cuatro estudios clínicos.<sup>21-28</sup> En estos análisis se incluyeron 8.005 pacientes, describen la toma de cultivos en 3.218, lográndose el aislamiento bacteriano en 1.444 casos (44.7%). No describen la proporción específica por germen bacteriano y tipo aerobio o anaerobio, pero la frecuencia de aislamientos fue similar al grupo de publicaciones de infecciones intraabdominales, siendo la *E.coli* la principal<sup>23,26</sup>, seguida por *K. pneumoniae*.<sup>21,22</sup> Otros gémenes hallados fueron *Streptococcus sp* de varios tipos (Tabla 2).<sup>23,24,26</sup>

El aislamiento de anaerobios se informó en dos de estas últimas publicaciones, las que describen el crecimiento de *Bacteroides fragilis* como la bacteria más frecuente. En ninguno se reportaron frecuencias



Tabla 2. Estudios en apendicitis

	Total pacientes	Cultivos	Polimicrobiano	Positivos	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Anaerobios	<i>Streptococcus</i>	Otros
Salemis NS	1	1	no	1	no	si	no	no	
Yildiz M.	1	1	1	1	si	si	no	no	
Nongyao K	2139	no	na	na	na	na	na	na	
Hale DA.	4766	2338	sin dato	1162	si	si	si	si	
Clark JA	1	1	no	1	no	no	no	pneumonie	
Welch WD	5	5	no	5	no	no	no	no	H. segnis
Lau WY	872	872	143	274	si	sin dato	si	faecalis	
Allo MD	250	no	sin dato	sin dato	si	si	si	si	
	8035	3218	144	1444					

de aislamientos entre gérmenes aerobios y anaerobios, ni otras bacterias anaerobias (**Tabla 2**).<sup>23,26</sup>

En estas publicaciones no se determinaron los perfiles de sensibilidad/resistencia antibiótica de los distintos gérmenes aislados con los de fármacos comunes usados. Uno solo perteneciente al grupo de infecciones intra-abdominales<sup>12</sup> reportó las frecuencias específicas en los patrones de sensibilidad/resistencia antibiótica. Los demás estudios prospectivos aleatorios no describieron la toma de antibiogramas para los fármacos empleados en el estudio u otros de uso frecuente. La evaluación de su eficacia se determinó por el parámetro de respuesta clínica en la mayoría de los casos. Los estudios clínicos aleatorios fueron diseñados con el fin de evaluar la respuesta a diferentes regímenes antibióticos, identificando los agentes infecciosos asociados con los procesos de infección intraabdominal.

## Discusión y conclusiones

En la revisión de la literatura publicada en los últimos veinte años referente al aislamiento de gérmenes bacterianos en los procesos de apendicitis aguda se encuentra un número limitado de publicaciones. En los últimos años se ha optado por incluir el aislamiento bacteriano en apendicitis aguda en un grupo clínico

más amplio, introduciéndolo en el de infecciones intraabdominales, con el objetivo de evaluar la eficacia de distintos antibióticos en el control de la infección.<sup>11, 13-18,26</sup> Muestra de ello es que de los nueve artículos mencionados en el grupo inicial de infecciones intraabdominales, ocho fueron diseñados con este propósito. Cabe mencionar que en la revisión de los artículos en este grupo, la patología con mayor participación de pacientes fue la apendicitis aguda en cualquiera de sus fases clínicas.<sup>11,13-19</sup> En el análisis de los resultados concuerdan, a pesar de las diferencias demográficas y temporales, en que el principal germen aislado es *E. coli*.<sup>11,13-17,25,28</sup> No se reporta la proporción específica de aislamientos por patología intraabdominal, ni el porcentaje de cultivos positivos y la proporción de estos con resultados polimicrobianos.<sup>16-18,20, 27</sup>

En el ámbito del cuadro clínico de apendicitis aguda las publicaciones tienden a ser antiguas y con un menor número de participantes. Igual que en el grupo de infecciones intraabdominales, el aerobio más frecuente fue *E. coli* seguido por *K. pneumoniae* y en cuanto a los gérmenes anaerobios el más común fue *B. fragilis*, sin que se describa la proporción entre los cultivos.<sup>23,26</sup> En dos de los estudios<sup>22,26</sup> se logró determinar el porcentaje de cultivos polimicrobianos (16.4%). En dos reportes de casos identificaron gérmenes atípicos como

*Haemophilus segnis* y *Streptococcus pneumoniae*.<sup>12,24</sup>. En ninguno de estos artículos se mencionó el perfil de sensibilidad/resistencia antibiótica de los gérmenes aislados.

Con base en los hallazgos de esta revisión se puede aseverar que existe un desconocimiento parcial de la flora bacteriana asociada con los procesos de apendicitis aguda y su correspondiente perfil de sensibilidad/resistencia antibiótica.

Teniendo en cuenta que en la práctica clínica existe un grupo de pacientes con apendicitis aguda que desarrolla complicaciones posoperatorias, como colecciones intraabdominales e infecciones del sitio operatorio, a pesar de un adecuado manejo quirúrgico y un régimen antibiótico, sin otros factores de riesgo específicos, podría existir una relación con respecto al espectro de acción del manejo antibiótico empleado. Por esta razón se considera necesario desarrollar un estudio a nivel local de aislamientos bacterianos en los cuadros de apendicitis aguda, mediante la implementación de técnicas de cultivo modernas, con el desarrollo de un antibiograma que incluya los antibióticos utilizados más comunes en nuestro medio, lo que permitirá la posible realización de ajustes a nuestros protocolos de manejo antibiótico profiláctico y terapéutico.

## Referencias

- Ohmann C, Franke C, Kraemer M, Yang Q. Status report on epidemiology of acute appendicitis. *Chirurg*. 2002 Aug; 73(8): 769-76.
- Wangensteen OH, Dennis C. Experimental proof of the obstructive origin of appendicitis in man. *Ann Surg*. 1939; 110: 629-47.
- Boley SJ, Agrawal GP, Warren AR, Veith FJ, Levowitz BS, Treiber W, et al. Pathophysiologic effects of bowel distention on intestinal blood flow. *Am J Surg*. 1969; 117: 228-34.
- Bennion RS, Wilson SE, Serota AI, Williams RA. The role of gastrointestinal microflora in the pathogenesis of complications of mesenteric ischemia. *Rev Infect Dis*. 1984;6: 132-8.
- Humes D, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ*. 2006 sep 9; 333(7567): 530-34.
- Lamps LW. Infectious causes of appendicitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Dec; 24(4):995-1018.
- Davies HO, Alkhamesi NA, Dawson PM. Peritoneal fluid culture in appendicitis: review in changing times. *Int J Surg*. 2010; 8(6):426-9.
- Bilik R, Burnweit C, Shandling B. Is abdominal cavity culture of any value in appendicitis?. *Am J Surg*. 1998 Apr; 175(4):267-70.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 15; 50(2):133-64.
- Ramírez Valderrama A, Carvajal Puyana A, Acosta Lozano J, Sánchez Toro CA, Espinosa Correa C, Baena Ferez I, et al. Antibióticos profilácticos en apendicitis aguda: evaluación de un protocolo. *Rev Colomb Cir*. 2005; 20: 21-5.
- Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Babinchak TJ, Korth-Bradley JM, Drusano GL. Impact of different factors on the probability of clinical response in tigecycline-treated patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar; 54(3):1207-12.
- Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkin JS, Yang JY, et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg*. 1997 Dec; 132(12):1294-302.
- Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Pertel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 2006 Aug; 244(2):204-11.
- Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis*. 2005;5:88.
- Barboza E, Solomkin J, Goldstein EJ, del Castillo M, Alvarado R, Barboza A, et al. [New Beta-lactam agent in the treatment of intra-abdominal sepsis: double blind and randomized stage III study of ertapenem versus piperacillin/tazobactam]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2003 Jul; 23(3):192-8.
- Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg*. 2003 Feb; 237(2):235-45.
- Cohn SM, Lipssett PA, Buchman TG, Cheadle WG, Milsom JW, O'Marro S, et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg*. 2000 Aug; 232(2):254-62.
- de Groot HG, Hustinx PA, Lampe AS, Oosterwijk WM. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 1993 Sep; 32(3):491-500.
- Wilson SE. Results of a randomized, multicenter trial of meropenem versus clindamycin/tobramycin for the treatment of intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 1997 Feb; 24 Suppl 2:S197-S206.
- Brismar B, Malmberg AS, Tunevall G, Wretling B, Bergman L, Mentzing LO, et al. Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Dec; 36(12):2766-73.
- Salemi NS. Acute appendicitis presenting with Klebsiellapneumoniae septicemia due to bacterial translocation. *Am J Emerg Med*. 2009 Oct; 27(8):1023-4.
- Yildiz M, Karakayali AS, Ozer S, Ozer H, Demir A, Kaptanoglu B. Acute appendicitis presenting with abdominal wall and right groin abscess: a case report. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 14; 13(26):3631-3.
- Hale DA, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, Jaques DP. Appendectomy: a contemporary appraisal. *Ann Surg*. 1997 Mar; 225(3):252-61.
- Clark JA, Keroack MA. Pneumococcal appendicitis in a man with HIV infection. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29; 328(17):1282.
- Welch WD, Southern PM, Jr., Schneider NR. Five cases of *Haemophilus segnis* appendicitis. *J Clin Microbiol*. 1986 Nov; 24(5):851-2.
- Lau WY, Fan ST, Chu KW, Suen HC, Yiu TF, Wong KK. Randomized, prospective, and double-blind trial of new beta-lactams in the treatment of appendicitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985 Nov; 28(5):639-42.
- Allo MD, Bennion RS, Kathir K, Thompson JE Jr, Lentz M, Meute M, et al. Ticarcillin / clavulanate versus imipenem / cilistatin for the treatment of infections associated with gangrenous and perforated appendicitis. *Am Surg*. 1999 Feb; 65(2):99-104.
- Kasatpibal N, Nørgaard M, Sørensen H, Schønheyder H, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V. Risk of surgical site infection and efficacy of antibiotic prophylaxis: a cohort study of appendectomy patients in Thailand. *BMC Infect Dis*. 2006, 6:111-117.

# ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE HOSPITAL DE SAN JOSÉ. BOGOTÁ DC, COLOMBIA\*

Maria Helena Solano MD\*\*, Felipe Andrés Mendieta MD\*\*\*

## Resumen

La anticoagulación requiere monitoreo continuo por el alto riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas. El éxito depende en gran medida de la educación del paciente para una adecuada adherencia terapéutica. *Objetivo:* evaluar esta adherencia en la clínica de anticoagulación del servicio de hematología del Hospital de San José de Bogotá DC (Colombia) durante un período de tres meses. *Metodología:* estudio descriptivo de corte transversal en el cual se aplicó la escala ARMS. La puntuación total osciló entre 12 y 48, siendo 12 el nivel perfecto y 48 el peor. *Resultados:* se aplicó el cuestionario a 106 pacientes. En la evaluación global la puntuación estuvo entre 12 y 26 (promedio: 13.72, DS: 2.19), en la subescala sobre la toma del anticoagulante, entre 8 y 19 (promedio: 9.12, DS: 1.58) y en la subescala según la disponibilidad del medicamento entre 4 y 8 (promedio: 4.60, DS: 1.00). La mejor adherencia se identificó en el ítem 5 (promedio: 1.01, DS: 0.13) y la peor en el ítem 1 (promedio: 1.39, DS: 0.56). El 35% (n= 37) obtuvo una adherencia perfecta. *Conclusiones:* la adherencia terapéutica global es buena, pero se identificaron barreras relacionadas con el paciente y el suministro del anticoagulante, que justifican el fortalecimiento de la educación al paciente y el desarrollo de estrategias para la entrega oportuna del medicamento.

*Palabras clave:* adherencia a la medicación, anticoagulantes, atención ambulatoria.

# ADHERENCE TO ANTICOAGULANT THERAPY HOSPITAL DE SAN JOSÉ - BOGOTÁ DC, COLOMBIA\*

## Abstract

Anticoagulation therapy requires close monitoring because of its high risk of thrombotic or hemorrhagic complications. Patient education is essential to achieve adequate compliance. *Objective:* to evaluate adherence levels at the anticoagulation clinic at the Hematology Service at San José hospital, Bogotá DC (Colombia) during a three month period. *Methodology:* descriptive cross sectional study applying the ARMS scale. Total scores ranged between 12 and 48, 12 being the highest score and 48 the lowest score. *Results:* the questionnaire was applied to 106 patients. Scores ranged between 12 and 26 (average: 13.72, SD: 2.19) in the overall assessment; between 8 and 19 (average: 9.12, SD: 1.58) in the subscale measuring level of compliance taking the drug; and between 4 and 8 (average: 4.60, SD: 1.00) in the subscale measuring drug availability. The best adherence was identified in item 5 (average: 1.01, SD: 0.13) and the worst in item 1 (average: 1.39, SD: 0.56). A perfect adherence was obtained in 35% (n= 37). *Conclusions:* overall therapeutic adherence is good, but patient-related and anticoagulant drug delivery-related barriers were identified. These results validate focusing on patient education and developing strategies for timely delivery of anticoagulant drugs.

*Key words:* adherence to medication, anticoagulants, outpatient care/clinic.

Fecha recibido: junio 24 de 2013 - Fecha aceptado: septiembre 4 de 2013

\* Grupo de Investigación (GrupLAC), Servicio de Hematología, Hospital de San José. Línea de Investigación: trombosis y hemostasia.

\*\* Jefe del Servicio de Hematología, Hospital de San José. Profesora Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

\*\*\* Residente II de Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

\*\*\*\* Licet Villamizar, asesora metodológica. Profesora Asistente División de investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

Las clínicas de anticoagulación surgieron en Europa en la década de los años cincuenta, como respuesta a la necesidad de un monitoreo periódico de la terapia anticoagulante con warfarina, debido a su estrecho margen terapéutico y al alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.<sup>1</sup> Desde su implementación han experimentado ajustes constantes según las necesidades de los diferentes países, diversificado sus actividades, aumentado la complejidad de sus pacientes, incorporado nuevos medicamentos anticoagulantes, expandiéndose hacia áreas con menor densidad de población e incluso entrenando personal no médico como enfermeras y farmacéutas, para aumentar la cobertura de sus programas.<sup>2-4</sup>

En ese proceso de transformación constante han surgido diferentes modalidades de clínicas de anticoagulación, que van desde el modelo tradicional de la consulta médica hasta el automonitoreo por el propio paciente en su hogar y la asistencia remota a través de una plataforma virtual.<sup>5,6</sup>

La clínica de anticoagulación del servicio de hematología del Hospital de San José en Bogotá DC (Colombia) no ha sido ajena a estos cambios desde que inició su funcionamiento hace más de veinte años y por tratarse de un centro de referencia en hemostasia su nivel de complejidad ha aumentado en forma notable en los últimos años. Es así como el perfil demográfico y clínico de nuestros pacientes anticoagulados corresponde a sujetos por lo regular remitidos de otras instituciones, con estados de hipercoagulabilidad heredados, muchos de ellos con trombosis en sitios inusuales y episodios tromboticos recurrentes, con numerosas comorbilidades, edad avanzada, sometidos a polifarmacia y en varias ocasiones con resistencia a la terapia con cumarínicos y el consecuente requerimiento de nuevos anticoagulantes.

Este patrón de complejidad ubica a nuestros pacientes en un alto riesgo de complicaciones tromboticas y hemorrágicas, lo que hace imperioso un diagnóstico sobre los resultados actuales de nuestro servicio con

miras al planteamiento de estrategias que permitan optimizar su desempeño.

El éxito de una clínica de anticoagulación parte del conocimiento de la población atendida y depende en gran medida de la educación que se da al paciente para una adecuada adherencia al tratamiento, de un seguimiento estrecho y de un buen sistema de comunicación médico-paciente que permita identificar a tiempo las potenciales complicaciones asociadas con la terapia anticoagulante.<sup>7</sup>

Diversos estudios han demostrado que los pacientes tratados en forma ambulatoria permanecen gran parte del tiempo por fuera del rango de anticoagulación<sup>8</sup>, lo que los ubica en un alto riesgo de complicaciones asociadas con el manejo del fármaco y pone de relieve la importancia de implementar estrategias para mejorar la seguridad y eficacia de la anticoagulación.

La medición de la adherencia terapéutica es una herramienta valiosa para identificar las posibles barreras que limitan el éxito de una clínica de anticoagulación en términos de seguridad y eficacia (relacionadas con factores socioeconómicos, el sistema de asistencia sanitaria, la enfermedad, el tratamiento y el paciente). Existen muchas estrategias que permiten su medición, que varían desde algunas subjetivas como la aplicación de cuestionarios sobre comportamientos específicos de los pacientes, hasta métodos objetivos como la determinación bioquímica de los medicamentos administrados, ninguno de las cuales ha demostrado ser un “patrón de oro” en la evaluación de la adherencia terapéutica.<sup>9-16</sup>

El objetivo general de la investigación corresponde a la evaluación de la adherencia terapéutica en la clínica de anticoagulación del servicio de hematología del Hospital de San José de Bogotá DC (Colombia). Los objetivos específicos incluyen la identificación de las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada, tales como edad, sexo, escolaridad, indicación de la anticoagulación, tipo, localización y factores predisponentes del evento trombotico y complicaciones retromboticas y hemorrágicas de la terapia anticoagulante.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, en el cual se aplicó la escala para la medición de la adherencia terapéutica ARMS (*Adherence to Refills and Medications Scale*) a los pacientes manejados en la clínica de anticoagulación del servicio de hematología del Hospital de San José de Bogotá DC (Colombia) durante un período de tres meses. Este instrumento consta de doce ítems y una escala de medición tipo Likert compuesta por cuatro opciones de respuesta: nunca, a veces, casi siempre y siempre, a las cuales se les asignan valores entre 1 y 4. Su puntuación total va desde 12 hasta 48, siendo 12 un nivel de adherencia perfecto y 48 el peor. Se identifican dos subescalas, la primera agrupa a los ocho ítems que evalúan la toma del anticoagulante y la segunda agrupa a los cuatro ítems sobre la disponibilidad del medicamento. Los que evalúan la toma del anticoagulante son:

- ¿Cuántas veces olvida tomar su anticoagulante? (ítem 1)
- ¿Cuántas veces toma la decisión de no tomar su anticoagulante? (ítem 2)
- ¿Cuántas veces deja de tomar su anticoagulante justo antes de su cita con el doctor? (ítem 5)
- ¿Cuántas veces deja de tomar su anticoagulante cuando se siente mejor? (ítem 6)
- ¿Cuántas veces deja de tomar su anticoagulante cuando se siente mal? (ítem 7)
- ¿Cuántas veces olvida tomar su anticoagulante por no fijarse bien cuándo es que necesita tomarlo? (ítem 8)
- ¿Cuántas veces cambia usted la dosis de su anticoagulante por su necesidad? (ítem 9)
- ¿Cuántas veces olvida tomar su anticoagulante cuando tiene que tomarlo más de una vez por día? (ítem 10).

Los que evalúan la disponibilidad del anticoagulante son:

- ¿Cuántas veces olvida reclamar sus fórmulas médicas? (ítem 3)
- ¿Cuántas veces se le acaba su anticoagulante? (ítem 4)

- ¿Cuántas veces deja de adquirir sus fórmulas médicas porque le cuesta demasiado dinero hacerlo? (ítem 11)
- ¿Cuántas veces adquiere por anticipado su anticoagulante antes de que se acabe? (ítem 12)

Se escogió dicha escala porque los análisis psicométricos revelaron una alta confiabilidad y validez, y ha sido el primer instrumento de medición de la adherencia terapéutica en demostrar estabilidad entre los diversos niveles intelectuales de los pacientes.<sup>17</sup> Sus autores autorizaron por escrito su utilización en el presente estudio. Se incluyeron aquellos con edades mayores a 18 años y se excluyeron los que tenían trastornos psicóticos, afectivos, delirium o demencia que afectaran su capacidad para responder el cuestionario.

Se recolectaron los datos durante la consulta y la administración del formulario estuvo a cargo del investigador principal. Así mismo, se registró la información sociodemográfica y las características clínicas más relevantes relacionadas con la terapia anticoagulante.

La base de datos se construyó en *Microsoft Excel 2011*®. El análisis estadístico de la información se realizó en *Stata versión 10.0*. Se efectuó un análisis descriptivo. Los datos sociodemográficos, las características clínicas y el nivel de adherencia terapéutica se resumieron con frecuencias absolutas y relativas. La edad, las dosis de los anticoagulantes y la puntuación total del instrumento con medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar).

## Resultados

Se administró el formulario de recolección de datos a un total de 106 pacientes. La edad promedio fue de 49.8 (DE 15.5) años. El 64% (n=68) fueron mujeres. La mayoría de la población (99%, n=105) procedía del área urbana.

En la distribución por escolaridad se destaca que la mayor proporción de la población (34%, n=36) tuvo un

nivel de estudios hasta secundaria completa, seguida por el nivel profesional (28%, n=30). La ocupación más frecuente fue la de trabajador no calificado en 43% (n=46), seguida por profesional universitario 29%, n=31) y técnico 17%, (n=18).

La indicación más frecuente para el inicio de la anticoagulación fue el tromboembolismo venoso (TVP/TEP), identificada en 84% (n=89). En 99 pacientes se documentaron eventos trombóticos como indicación de la anticoagulación, la mayor proporción (72%, n=71) presentó trombosis venosa y la localización más frecuente fue en miembros inferiores (82%, n=58).

Los factores predisponentes más frecuentes para el desarrollo de eventos trombóticos fueron los adquiridos (48.4%, n=48), dentro de los cuales se destaca el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos como el más habitual, que se encontró en 42 de los 99 (42.4%). Las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada se resumen en la **Tabla 1**.

Con respecto a la medición de la adherencia terapéutica, las puntuaciones en la escala ARMS estuvieron entre 12 y 26 (promedio=13.72, DS=2.19). Al evaluar los ocho ítems que miden la adherencia terapéutica según la toma del anticoagulante (ítems 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 y 10), las puntuaciones estuvieron entre 8 y 19 (promedio=9.12, DS=1.58). En cuanto a los cuatro ítems que miden la adherencia terapéutica según la disponibilidad del anticoagulante (3, 4, 11 y 12), las puntuaciones estuvieron entre 4 y 8 (promedio=4.60, DS=1.00).

Los promedios y desviaciones estándar de cada ítem evaluado se resumen en la **Tabla 2**. Los puntajes más bajos indican la mejor adherencia y fue así como se identificó la mejor adherencia terapéutica en el ítem 5 (¿Cuántas veces deja de tomar su anticoagulante justo antes de su cita con el doctor?) y la peor en el ítem 1 (¿Cuántas veces olvida tomar su anticoagulante?). Se destaca el hallazgo de un nivel de adherencia perfecto (12 puntos en la escala ARMS) en 35% (n = 37) (**Figura 1**).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas

Características	n (%)
<b>Edad, años</b>	49.8 +/- 15.5
<b>Sexo femenino</b>	68 (64)
<b>Nivel de estudios</b>	
secundaria completa	36 (33.9)
profesional	30 (28.3)
secundaria incompleta	15 (14.1)
<b>Características</b>	
primaria incompleta	12 (11.3)
primaria completa	11 (10.3)
posgrado	1 (0.9)
ninguno	1 (0.9)
<b>Ocupación</b>	
trabajador/a no calificado/a	46 (43.4)
profesional universitario/a	31 (29.2)
técnico/a	18 (16.9)
otras	11 (10.3)
<b>Indicación de anticoagulación</b>	
trombosis venosa profunda / tromboembolismo pulmonar	89 (83.9)
accidente cerebrovascular / accidente isquémico transitorio	5 (4.7)
otra	5 (4.7)
fibrilación auricular / aleteo auricular	4 (3.7)
presencia de prótesis valvulares cardíacas	2 (1.8)
cardiopatía dilatada / trombo o aneurisma en elVI	1 (0.9)
<b>Factores predisponentes</b>	
<b>Adquiridos</b>	
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	42 (42.4)
asociados con neoplasias	5 (5.0)
enfermedad de Crohn	1 (1.0)
<b>Congénitos</b>	
deficiencia de proteína S	4 (4.0)
factor V de Leyden	3 (3.0)
otros	5 (5.0)
<b>Transitorios</b>	
embarazo	4 (4.0)
consumo de anticonceptivos orales	2 (2.0)
reposo prolongado	1 (1.0)
Ninguno	32 (32.3)

**Tabla 2.** Promedio y desviación estándar de cada ítem evaluado en la escala ARMS

Ítem	Promedio	DS
1	1.39	0.56
2	1.29	0.53
3	1.14	0.37
4	1.29	0.49
5	1.01	0.13
6	1.07	0.29
7	1.08	0.34
8	1.05	0.23
9	1.09	0.29
10	1.10	0.36
11	1.05	0.23
12	1.11	0.44

Las puntuaciones obtenidas en la escala ARMS detectaron las siguientes barreras que limitan la adherencia terapéutica en la población estudiada:

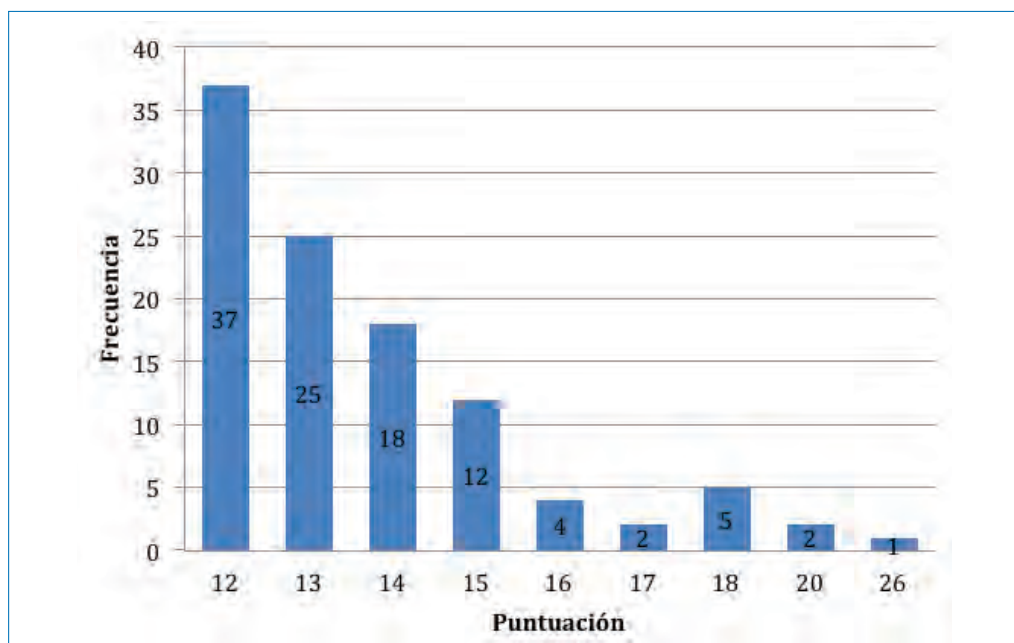
- a. Las barreras relacionadas con el *paciente*: los ítems que evaluaron las omisiones en la terapia anticoagulante por olvido (ítem 1) o por decisión voluntaria (ítem 2) registraron respuestas que reflejan el peor nivel de adherencia terapéutica (**Tabla 2**). Por ejemplo, al preguntarles ¿cuántas veces olvida tomar su anticoagulante? la respuesta fue *a veces* en 32% (n=34); al indagar ¿cuántas veces toma

la decisión de no tomar su anticoagulante? la respuesta fue *a veces* en 22% (n=23) de los casos.

- b. Las que se refieren al *sistema de asistencia sanitaria*: el ítem que evaluó la frecuencia con la que los pacientes manifiestan que se les acaba el anticoagulante (ítem 4) es el tercero con peor nivel de adherencia (**Tabla 2**), la respuesta a esta pregunta fue *nunca* en 73% (n=77) de los casos, lo que indica que a 27% de la población se le acaba el medicamento en algún momento del tratamiento.

No se identificaron barreras a la adherencia terapéutica en el ámbito socioeconómico, tal como lo evidenciaron los ítems que valoraron dicha dimensión. Al indagar ¿cuántas veces deja de adquirir sus fórmulas médicas porque le cuesta demasiado dinero hacerlo? (ítem 11) la respuesta fue *nunca* en 94% (n=100) y al preguntar ¿cuántas veces adquiere en forma anticipada su anticoagulante antes de que se acabe? (ítem 12) la respuesta fue *siempre* en 92% (n=98).

Tampoco fueron identificadas barreras a la adherencia terapéutica relacionadas con la enfermedad, ya que para los ítems que indagaron sobre la toma del anticoagulante cuando el paciente se siente mejor (ítem 6) y cuando se siente mal (ítem 7), la respuesta fue *nunca* en 93% (n=99) de los casos.

**Figura 1.** Nivel de adherencia terapéutica.

En cuanto a los ítems que evaluaron las barreras a la adherencia terapéutica relacionadas con el tratamiento, a la pregunta 9, que indaga sobre el cambio de las dosis de los anticoagulantes sin recomendación médica, 91% (n=96) respondió *nunca*. Al preguntarles ¿cuántas veces olvida tomar su anticoagulante cuando tiene que hacerlo más de una vez por día? (ítem 10), la respuesta fue *nunca* en 92% (n=97).

Se analizó el nivel de adherencia terapéutica con respecto a la escolaridad de la población (**Figura 2**). Se encontró que los pacientes con secundaria completa y el nivel profesional tuvieron buen desempeño mientras que el nivel de escolaridad con la peor valoración terapéutica fue el de primaria incompleta.

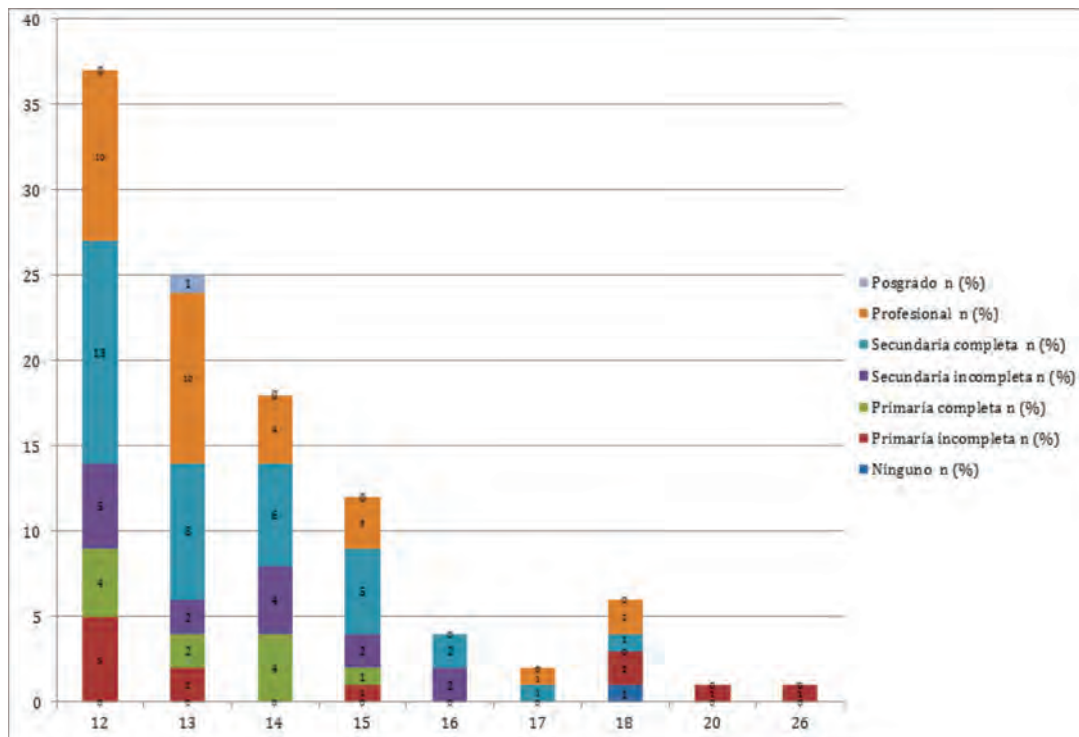
Se analizó el nivel de adherencia terapéutica en relación con el fármaco anticoagulante utilizado. La mejor se observó entre los anticoagulados con warfarina, grupo en que 37.6% (n=26) obtuvo una puntuación perfecta (12 puntos) en la escala ARMS (datos no ilustrados).

En cuanto a los medicamentos concomitantes, es de anotar que ningún paciente anticoagulado con warfarina recibió medicamentos atenuantes o potenciadores

de su efecto. Se identificó polifarmacia en 34% (n=36). El anticoagulante más utilizado fue warfarina, que se empleó en 65% (n=69), seguida por enoxaparina en 31% (n=33), dalteparina 2.9% (n=3) y fondaparinux en 0.9% (n=1).

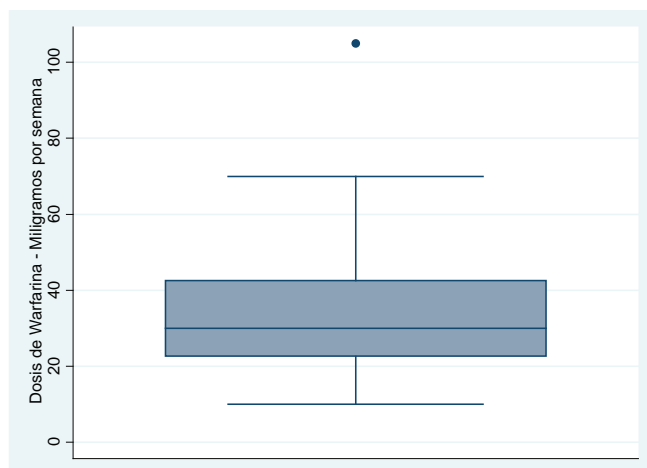
La dosis terapéutica estable promedio de warfarina promedio fue de 34.1 (DE 16.8) mg/semana, como se ilustra en la **Figura 3**. Cabe resaltar el hallazgo de una paciente que representa un dato extremo (105 mg/semana de warfarina) cuya indicación fue tromboembolismo pulmonar, con un factor predisponente dado por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y con un nivel de adherencia terapéutica de 14 puntos en la escala ARMS.

Con respecto a las complicaciones hemorrágicas de la terapia anticoagulante, se destaca la ausencia de sangrados mayores y la baja frecuencia de los menores (10%, n=11). Se analizó el nivel de adherencia terapéutica en relación con las complicaciones hemorrágicas. La frecuencia de sangrado menor fue similar entre aquellos con puntuación en la escala ARMS igual a doce (10.8%, n=4) y mayor de doce (10.1%, n=7) (**Figura 4**).



**Figura 2.** Nivel de adherencia terapéutica y la escolaridad.





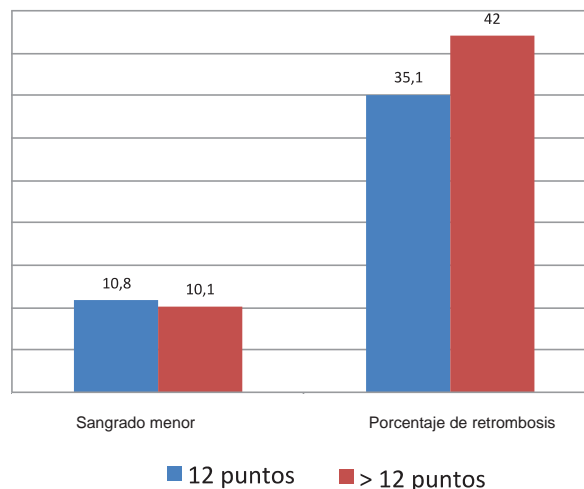
**Figura 3.** Dosis terapéutica estable de warfarina.

En lo relativo a las complicaciones retrombóticas, es de destacar que 42% (n=42) presentaron fenómenos recurrentes, de los cuales la mayor proporción (62%, n=26) fueron en lechos vasculares diferentes al comprometido durante el evento inicial. Se analizaron los factores predisponentes hallando que el mayor porcentaje de recurrencias (22.2%, n=22) se presentó en los que tenían factores adquiridos (**Tabla 3**). En el análisis del nivel de adherencia terapéutica con retrombosis, se encontró una mayor frecuencia (42%, n=29) entre aquellos con más de doce puntos en la escala ARMS, en relación con los casos cuya valoración fue igual o menor de doce (35.1%, n=13) (**Figura 4**).

Se analizó la terapia anticoagulante utilizada en las complicaciones hemorrágicas (**Tabla 4**) y retrombóticas (**Tabla 5**), encontrando que entre quienes recibieron warfarina hubo ocho casos (11.5%) de sangrado menor y 22 (31.8%) de retrombosis, y en los que recibieron enoxaparina tres casos (9.0%) de sangrado menor y 17 (51.5%) de retrombosis. Llama la

**Tabla 3.** Factores predisponentes en recurrencias de trombosis

Factores predisponentes	Nº de pacientes	Primer evento trombótico	Recurrencia
adquiridos n (%)	48	26 (26.2)	22 (22.2)
congénitos n (%)	12	10 (10.1)	2 (2.0)
transitorios n (%)	7	7 (7.07)	0
ninguno n (%)	32	14 (14.1)	18 (18.1)



**Figura 4.** Nivel de adherencia terapéutica y complicaciones hemorrágicas y retrombóticas de la anticoagulación.

**Tabla 4.** Terapia anticoagulante y complicaciones hemorrágicas

Anticoagulante	Sangrado menor n (%)	Ninguno n (%)
warfarina	8 (11.5)	61 (88.4)
enoxaparina	3 (9.0)	30 (90.9)
dalteparina	3 (100)	0
fondaparinux	1 (100)	0
nº de pacientes	15	91

**Tabla 5.** Terapia anticoagulante y complicaciones retrombóticas

Anticoagulante	Con retrombosis n (%)	Sin retrombosis n (%)
warfarina	22 (31.8)	47 (68.1)
enoxaparina	17 (51.5)	16 (48.4)
dalteparina	2 (66.6)	1 (33.3)
fondaparinux	1 (100)	0
nº de pacientes	42	64

atención que el total (n=3) de los usuarios de dalteparina revelaron complicaciones hemorrágicas menores y 66.6 por ciento (n=2) cursaron retrombosis.

## Discusión

A diferencia de otras clínicas de anticoagulación<sup>6</sup> en las que la indicación más frecuente de la terapia an-

ticoagulante ha sido la fibrilación auricular, nuestro estudio identificó al tromboembolismo venoso como la más común, lo que puede deberse a que la población estudiada corresponde a una clínica de anticoagulación inmersa en un servicio de hematología y no en la consulta externa de cardiología, que suele servir de base para la mayoría de estudios sobre terapia anticoagulante.

El perfil demográfico y clínico de los pacientes correspondientes al Hospital de San José es de alta complejidad, tal vez por tratarse de un centro de referencia en hemostasia. Es así como se identificaron recurrencias en 42 por ciento de los anticoagulados por eventos trombóticos, siendo la mayoría retrombosis en lechos vasculares diferentes al inicial. Así mismo se encontraron trombofilias que justifican un plan de anticoagulación indefinida en 60% con eventos trombóticos, siendo destacable el hallazgo del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos como la más frecuente (42%), lo que se contrapone con otras instituciones que la reportan en 4% de sus pacientes.<sup>18</sup> La deficiencia de las proteínas C, S y antitrombina, que en otros estudios han revelado frecuencias entre 8 y 13%<sup>18</sup>, entre nosotros varió entre 1 y 4%.

La adherencia terapéutica de nuestros pacientes fue buena en términos generales, ya que el promedio global calculado por la escala ARMS fue muy cercano a 12, puntaje establecido como perfecto por los autores de la escala. Es interesante analizar esta puntuación en dos subescalas, la primera corresponde a la adherencia terapéutica según la toma del anticoagulante, que obtuvo un promedio de 9.1 más o menos 1.5 en los ocho ítems que evalúa, y la segunda es la valoración de la adherencia según la disponibilidad del medicamento, que obtuvo un promedio de 4.6 más o menos 1.0 en los cuatro ítems considerados. Lo anterior representa una buena adherencia terapéutica para ambas subescalas, ya que los promedios obtenidos se acercaron al menor puntaje posible (adherencia perfecta) según el número de ítems evaluados. Sin embargo, se aprecia que para la de toma del medicamento, la adherencia se alejó más del valor perfecto con respecto a la de disponibilidad del anticoagulante, lo que justificó un análisis ítem por ítem de la escala ARMS. En efecto, se identificó

que el de peor puntuación correspondió a la pregunta 1, que indaga por el olvido del medicamento, seguido por la pregunta 2, que analiza la omisión voluntaria del anticoagulante. En la subescala de disponibilidad del medicamento se detectó que el ítem 4 obtuvo la peor puntuación, éste indaga por la frecuencia con la que los pacientes manifiestan que se les acaba el anticoagulante.

Es así como dentro del abordaje multidimensional que recomienda la OMS para identificar las barreras a la adherencia terapéutica<sup>9-16</sup>, nuestro estudio demostró que las relacionadas con el paciente son las más frecuentes en la población estudiada, lo que subraya la importancia de incentivar la educación de los pacientes, mejorar sus aptitudes de autocuidado y fortalecer su motivación para la adherencia al tratamiento anticoagulante. También se identificaron otras relacionadas con el sistema de asistencia sanitaria, en especial en cuanto al suministro del anticoagulante por parte de las aseguradoras, lo que justifica el desarrollo de estrategias para dinamizar la entrega oportuna a la población anticoagulada. No se identificaron barreras a la adherencia terapéutica en cuanto a factores socioeconómicos ni relacionadas con la enfermedad o con el tratamiento. Debe destacarse que a pesar de la complejidad del régimen médico y la duración del tratamiento anticoagulante, con requerimiento de monitoreo de laboratorio y ajustes frecuentes en las dosis de varios esquemas anticoagulantes, no hubo barreras a la adherencia relacionada con la terapia.

Al considerar la escolaridad de la población, se observó una relación directa entre el nivel de estudios y la adherencia terapéutica, situación que es esperable en cualquier estudio en enfermedades crónicas.

Aunque en el análisis del anticoagulante utilizado se observó una mejor adherencia con warfarina frente a enoxaparina, es imposible establecer diferencias estadísticas significativas porque el número de anticoagulados con cada fármaco fue diferente.

La dosis promedio de warfarina en nuestro estudio fue similar a la usual de mantenimiento que oscila entre

2 y 10 mg/día.<sup>19-22</sup> Se destaca el hallazgo de un dato extremo (105 mg/semana, 15 mg/día) en una mujer anticoagulada por tromboembolismo pulmonar y con un factor precipitante dado por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Aunque dicho caso está por fuera de la distribución normal de nuestra población, se encuentra recibiendo la dosis máxima que se ha establecido para dicho medicamento.

Otro elemento que refleja el nivel de complejidad de nuestra clínica de anticoagulación es el hallazgo de polifarmacia en 34% de los pacientes. A pesar de este patrón de complejidad, no se presentaron eventos hemorrágicos mayores y hubo una baja frecuencia de sangrados menores (10%). Llama la atención el hecho anterior teniendo en cuenta el estrecho margen terapéutico de la terapia anticoagulante y que la warfarina es uno de los diez medicamentos con mayor número de eventos adversos reportados por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA).<sup>23</sup> Es posible que la baja frecuencia de complicaciones hemorrágicas en la población estudiada se explique en parte por la ausencia de los factores de riesgo demostrados en la literatura para el desarrollo de sangrados durante la anticoagulación con warfarina.<sup>24-32</sup>

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación, no se identificaron diferencias en la frecuencia de sangrados en los diferentes niveles de adherencia terapéutica, atribuibles en parte a la baja frecuencia de esta complicación en nuestro estudio.

En cuanto a la retrombosis, llama la atención su mayor frecuencia en aquellos con factores predisponentes adquiridos, en especial el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, pero dado que el número de pacientes con factores adquiridos y congénitos es diferente, es imposible hacer inferencias estadísticas al respecto. Si bien se observó una mayor frecuencia de complicaciones retrombóticas en los pacientes con mayores puntuaciones en la escala ARMS, tampoco es posible establecer diferencias estadísticas significativas por la baja frecuencia de pacientes con puntuaciones altas en dicha escala.

Al analizar cada anticoagulante utilizado por separado, se destaca la frecuencia similar de complicaciones hemorrágicas menores con los dos anticoagulantes más empleados, warfarina y enoxaparina (11.5% y 9.0%). Sin embargo, la retrombosis es mayor (51.5%) en el grupo que recibió enoxaparina que con warfarina (31.8%), sin poderse establecer una relación de causalidad, ya que este resultado se obtuvo al cruzar la variable retrombosis con el anticoagulante utilizado, pero el estudio no discriminó el medicamento que el paciente venía utilizando en el momento de la retrombosis. Tampoco es posible obtener conclusiones confiables con respecto al uso de dalteparina debido al bajo número de pacientes anticoagulados con este medicamento.

Dentro de las limitaciones del estudio, es preciso mencionar la subjetividad propia de los cuestionarios, lo que implica un posible sesgo en la recolección de datos al estar supeditada a la veracidad de la información brindada por los pacientes. Una limitación adicional está dada porque no se incluyó el nivel INR en las variables examinadas, ya que hubiera sido deseable conocer si los eventos retrombóticos estaban asociados con niveles subóptimos de anticoagulación.

## Conclusiones

Aunque la adherencia al tratamiento anticoagulante de los pacientes manejados en la clínica de anticoagulación del servicio de hematología del Hospital de San José en Bogotá DC (Colombia) es buena en términos globales, se lograron identificar dos barreras a la adherencia terapéutica: una relacionada con el paciente, ya que los ítems con peor puntuación fueron los que indagaron por la omisión voluntaria o involuntaria del paciente para la toma del anticoagulante, y otra con el sistema de asistencia sanitaria, ya que se detectaron falencias con respecto a la entrega oportuna del fármaco por parte de las aseguradoras. Lo anterior, sumado al alto nivel de complejidad clínico y sociodemográfico encontrado, hace necesario el fortalecimiento de la adherencia terapéutica mediante la educación de los pacientes, con énfasis en el autocuidado, la motivación y la ejecución de cambios en el modo de vida. Así mismo, se requiere

el desarrollo de estrategias para dinamizar el suministro oportuno de los medicamentos a la población anticoagulada. Los hallazgos del presente estudio permiten la implementación de planes de mejoramiento para la clínica de anticoagulación del servicio de hematología del Hospital de San José, tales como el diseño de un formato de historia clínica que se ajuste a las características sociodemográficas y clínicas de la población, y el desarrollo de una guía para el paciente anticoagulado.

## Referencias

- Nutescu EA. The future of anticoagulation clinics. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16(1-2):61-3.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med*. 1998;158(15):1641-7.
- Gray DR, Garabedian-Ruffalo SM, Chretien SD. Cost-justification of a clinical pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Ann Pharmacother*. 2007;41(3):496-501.
- Aziz F, Corder M, Wolffe J, Comerota AJ. Anticoagulation monitoring by an anticoagulation service is more cost-effective than routine physician care. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1404-7.
- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2343-8.
- Wittkowsky AK, Nutescu EA, Blackburn J, Mullins J, Hardman J, Mitchell J, et al. Outcomes of oral anticoagulant therapy managed by telephone vs in-office visits in an anticoagulation clinic setting. *Chest*. 2006;130(5):1385-9.
- Berrettini M. Anticoagulation clinics: the Italian experience. *Haematologica*. 1997;82(6):713-7.
- Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*. 2006;129(5):1155-66.
- Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1993;72(10):68D-74D.
- Timmreck TC, Randolph JF. Smoking cessation: clinical steps to improve compliance. *Geriatrics*. 1993;48(4):63-6, 9-70.
- Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074-90.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
- Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1311-20.
- Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol*. 1994;34(9):944-9.
- Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Can We Predict Daily Adherence to Warfarin? *Chest*. 2010;137(4):883-9.
- Vitolins MZ RC, Rapp SR, Ribisi PM, Seveck MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials*. 2000;21(5):188S-94S.
- Kripalani S RJ, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23.
- Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost*. 1997;77(3):444-51.
- Lefrere JJ, Guyon F, Horellou MH, Conard J, Samama M. [Resistance to vitamin K antagonists. 6 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1986;137(5):384-90.
- Hallak HO, Wedlund PJ, Modi MW, Patel IH, Lewis GL, Woodruff B, et al. High clearance of (S)-warfarin in a warfarin-resistant subject. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35(3):327-30.
- Hulse ML. Warfarin resistance: diagnosis and therapeutic alternatives. *Pharmacotherapy*. 1996;16(6):1009-17.
- Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(5):823-31.
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1414-9.
- Delaney JA, Opatry L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007;177(4):347-51.
- Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang YX, Hennessy S. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med*. 2010;123(2):151-7.
- Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):912-21.
- Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2003;163(8):917-20.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9.
- Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):217-27.
- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todoli JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):26-31.
- Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2010 Jun;8(6):1216-22.
- Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, Li SH, Zhang Y, Zhong M, et al. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*. 2011;139(2):260-70.

# APLICACIÓN DE LA COMPUTACIÓN EVOLUTIVA EN EL DIAGNÓSTICO DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC, COLOMBIA 2012

John Jaime Sprockel MD\*, Wilson Alzate\*\*

## Resumen

La evaluación de los pacientes con dolor torácico representa un reto para los profesionales de la salud, al ser el infarto cardíaco fuente importante de muertes en el mundo. Se presenta un algoritmo genético (AG) para seleccionar el mejor conjunto de reglas que puedan soportar su diagnóstico. Los individuos fueron representados como una combinación de 17 operaciones lógicas OR o AND (determinados como 1 ó 0) que relacionaban las 18 variables de la escala de Braunwald. Se seleccionó una población de 200 individuos y a partir de ellos se generaron 200 hijos por recombinación y mutación (95% y 5% de probabilidad respectiva), durante 200 iteraciones (generaciones). La función de correspondencia *fitness* fue calculada a partir de la evaluación del fenotipo de cada individuo en el conjunto de entrenamiento (119 pacientes). Tras validar las reglas resultantes en el conjunto de pruebas (40 pacientes) se alcanzó una precisión del 85% en el diagnóstico. Este resultado es parecido al desempeño de los médicos de urgencias y podría servir de apoyo en el diagnóstico diferencial del síndrome coronario agudo.

**Palabras clave:** inteligencia artificial, computación evolutiva, dolor torácico, síndrome coronario agudo, infarto miocárdico.

**Abreviaturas:** CE, computación evolutiva; SCA, síndrome coronario agudo; AG, algoritmo genético; PG, programación y genética.

## USE OF EVOLUTIONARY COMPUTING FOR THE DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION - HOSPITAL DE SAN JOSÉ - BOGOTÁ DC - COLOMBIA

### Abstract

Chest pain presents a diagnostic challenge for the healthcare professional given myocardial infarction is a leading cause of death worldwide. A genetic algorithm (AG) is herein presented for a better rule selection which can support diagnosis. Individuals were represented with a combination of 17 logical operations, OR or AND (determined as 1 or 0), which related the 18 variables of the de Braunwald scale. A population of 200 individuals was selected and 200 offsprings were generated by recombination and mutation (95% and 5% probability respectively), during 200 iterations (generations). The corresponding fitness function was calculated based on a phenotypic evaluation of individuals comprising the training set (119 patients). Eighty-five percent (85%) diagnostic accuracy was achieved, after validating the resulting rules in the testing set (40 patients). This result is similar to emergency doctors' performance, and has potential to serve as a support for differential diagnosis of acute coronary syndrome.

**Key words:** artificial intelligence, evolutionary computing, chest pain, acute coronary syndrome, myocardial infarction

Fecha recibido: abril 30 de 2013 - Fecha aceptado: agosto 23 de 2013

\* Médico Internista. Candidato a Maestría en Ingeniería de Sistemas y Computación, Pontificia Universidad Javeriana. Instructor

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

\*\* Ingeniero de Sistemas. Candidato a Maestría en Ingeniería de Sistemas y Computación, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

El síndrome coronario agudo (SCA), que incluye al infarto agudo del miocardio y la angina inestable, es una de las condiciones que se manifiesta por dolor torácico y pone en riesgo la vida de las personas que lo padecen, por lo tanto su diagnóstico apropiado y a tiempo determina la instauración de una serie de medidas que pueden cambiar su historia natural. Gran parte de los esfuerzos diagnósticos ante el dolor torácico en el servicio de urgencias se encaminan a esta entidad, pues sus síntomas son variables y percibidos de diferentes maneras por los pacientes.<sup>1</sup>

La computación evolutiva (CE) representa una estrategia de simulación para resolver problemas complejos sobre la base de las teorías de la evolución natural y de la variación genética.<sup>2</sup> El algoritmo genético (AG) es uno de búsqueda de enjambre típico para optimización global, pero debido a que adopta la tecnología de búsqueda de probabilidad tiene un cierto grado de azar y algunos consideran que la convergencia local no es buena.

El presente artículo busca en primera instancia realizar una revisión del estado del arte en el uso de la CE en el diagnóstico del SCA, acto seguido se aplica un AG para descubrir un número de reglas lógicas que describan con mayor precisión a los pacientes que cursan con un SCA, a partir de las 18 variables contenidas en

la escala de valoración de la probabilidad de angina descrita por Braunwald y col. en 1994<sup>3</sup> (**Tabla 1**).

## Estado del arte de las herramientas evolutivas para el diagnóstico del SCA

Dentro del campo del diagnóstico del SCA la CE ha aportado varias posibilidades de abordaje, siendo la programación genética (GP) la estrategia que más representa una contribución directa al diagnóstico (**Tabla 2**). Bojarczuk y col.<sup>4</sup> promueven su uso para el descubrimiento de reglas comprensibles de clasificación dentro del campo de la minería de datos, evalúan 165 atributos para la clasificación de 12 enfermedades que se presentan con dolor torácico, entre las cuales estaban las que constituyen el SCA. Obtuvo una precisión global del 97%. Zhou y col.<sup>5</sup> desarrollaron un modelo de clasificación del riesgo del SCA para eventos cardiovasculares mayores, basado en un AG con búsqueda local flotante embebida (GA-LFE), tomando datos que incluyeron niveles de mieloperoxidasa y troponina. Los pacientes provenían de la Cleveland Clinic y fueron 60 casos y 60 controles. La precisión de la predicción promedio de 3, 5 y 7 biomarcadores seleccionados son 67,50, 72,92 y 77,08% respectivamente.

La mayoría de los artículos aprovechan las capacidades de la CE para el desarrollo de otras herramientas de los sistemas inteligentes. Nugent, López y col. en

**Tabla 1.** Probabilidad de enfermedad coronaria significativa ante síntomas sugestivos de angina inestable

Probabilidad	Alta	Intermedia	Baja
Historia	Dolor torácico o del miembro superior izquierdo como síntoma principal de consulta que se asemeja a un episodio anterior de angina. Historia conocida de enfermedad coronaria.	Dolor o malestar torácico o del miembro superior izquierdo como síntoma principal de consulta. Edad mayor de 75 años. Género masculino. Diabetes mellitus	Síntomas isquémicos probables en ausencia de características de probabilidad intermedia o alta. Uso reciente de cocaína.
Examen	Soplo mitral transitorio, hipotensión, diaforesis, edema pulmonar o estertores.	Enfermedad vascular extracardíaca.	Dolor torácico reproducible a la palpación.
Electrocardiograma	Desviación transitoria del ST nueva o presumible nueva (mayor de 1 mm) o inversiones de la onda T en múltiples derivaciones.	Ondas Q fijas. Depresión del ST entre 0,5 a 1 mm o inversión de la onda T mayor de 1 mm en una derivación.	Aplanamiento o inversión de la onda T menor de 1 mm en derivaciones con onda R dominante. ECG normal.
Marcadores cardíacos	Troponina I, T o CPK MB elevada.	Normal	Normal

**Tabla 2. Computación evolutiva en el diagnóstico del SCA**

Autor y año	Estrategia	Población	Resultado
Bojarczuk, 2000	PG para reglas comprensibles, clasificación. 165 atributos para clasificar 12 enfermedades.	138 pacientes (90 entrenamiento y 48 pruebas)	Precisión: 97%
Nugent, 2001	ANN, usando PG para elegir el número de generaciones para evitar el <i>overfitting</i> . 6 parámetros electrocardiográficos en diagnóstico de Infarto.	131 pacientes (97 entrenamiento y 44 pruebas)	Determinaron el mejor punto para el cese del entrenamiento.
Ming, 2010	ANN, usando AG para determinar la mejor distribución de la capa oculta. 13 características clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio.	497 pacientes con SCA (300 entrenamiento y 197 pruebas)	Disminuyeron de 537 a 37 las iteraciones de aprendizaje. Precisión: 98.98%
Sepulveda, 2002	AG para seleccionar el mejor subconjunto de variables para ser aplicadas en el modelo de SVM.	726 pacientes con angina	El AG redujo de 75 a 14 las variables sensibilidad= 66,67% especificidad= 79,77% VPP = 79,12% VPN = 97,87%
Ha, 2007	Modelo evolutivo de hiper-redes, usaron CE para el reemplazo de los hiper-bordes, buscando reducir la cardinalidad (pesos).	135 pacientes	Seleccionaron 150 aptameros (proteínas) para dx, entre 3.000. No sirvió para infarto.
Zhou, 2009	AG con búsqueda local flotante embebida (GA-LFE) niveles de mieloperoxidasa y troponina en diagnóstico del infarto.	60 casos y 60 controles	La precisión de 3, 5 y 7 biomarcadores son 67.50, 72.92 y 77.08% respectivamente.

AG: algoritmo genético; PG: programación y genética; ANN: red neuronal artificial; SVM: máquina de soporte de vectores.

una publicación duplicada<sup>6,7</sup> exponen el entrenamiento de una red neuronal para el diagnóstico del infarto miocárdico (con respecto a su localización) a partir de seis parámetros electrocardiográficos, utilizaron la PG para decidir el número de generaciones durante el entrenamiento para intentar evitar el *overfitting*. Ming y col.<sup>8</sup> entrenaron una red con algoritmos genéticos para encontrar una solución superior, el resultado luego fue capacitado como los parámetros iniciales del algoritmo de red con la premisa de encontrar la mejor distribución de la capa oculta. Tomaron 497 pacientes con enfermedad coronaria (300 para entrenamiento y 197 para las pruebas), procedentes de la Cleveland Clinic y el Instituto Húngaro de Cardiología. Evaluaron trece características clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio; lograron disminuir de 537 a 37 las iteraciones de aprendizaje con una precisión del 98,98% en el grupo de pruebas con respecto a la angiografía.

Sepulveda y col.<sup>9</sup> en el Clinic de Barcelona describen la combinación de máquinas de soporte vectorial (*support vector machines*) con algoritmos genéticos para el diagnóstico de la angina inestable. El mecanismo evolutivo fue diseñado para seleccionar el mejor subconjunto de variables para ser aplicadas en el modelo, a partir de una cohorte de 726 pacientes que cumplieron con los criterios de clasificación de angina.

La sensibilidad fue 66,67%, especificidad 79,77%, valor predictivo negativo de 97,87% para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares mayores de seis meses y el AG redujo de 75 a 14 las variables puestas a consideración. Ha y col.<sup>10</sup> diseñaron un modelo evolutivo de hiper-redes, que es un nuevo modelo gráfico probabilístico aleatorio basado en gráficos unidireccionales. Se usó computación evolutiva para el reemplazo de los hiper-bordes, buscando reducir la cardinalidad de éstos, con lo cual podría coincidir con mayor cantidad de datos. Esta estrategia fue usada para identificar proteínas relacionadas con el SCA, usando un biochip de 3K (*aptamer-array*); a partir de 3.000 opcionadas, se seleccionaron 150 que tuvieron valores significativos ya que ayudaban a diferenciar con precisión 135 pacientes con SCA, quienes cursaban con angina estable, inestable o eran normales, pero no fue efectivo en el caso del infarto.

## Metodología

Se tomaron los datos procedentes de un estudio de corte transversal realizado en el Hospital de San José de Bogotá DC, como parte de la línea de investigación de dolor torácico, en el grupo de medicina interna denominado “Estructuración e implementación de una ruta crítica para el manejo de pacientes con síndrome

coronario agudo en el servicio de urgencias del Hospital de San José de Bogotá DC". La población estuvo compuesta por pacientes mayores de 18 años que consultaron al servicio de urgencias por dolor torácico, en el período comprendido entre el 20 febrero y el 30 de octubre de 2012. Este estudio captó pacientes con posible SCA a los cuales se le realizó una ruta crítica cuyo objetivo era identificar aquellos con SCA de alto riesgo y mejorar su calidad de atención.

## Descripción de la estrategia evolutiva

- *Representación de los individuos:* se diseñó un conjunto de reglas que asociaban los resultados de los datos de cada uno de los ítems evaluados con los conectores lógicos AND y OR, con ello la representación de los individuos estaba dada por un cromosoma de 17 bits, de manera que **1** representaba los AND y **0** los OR.
- *Tamaño de la población:* 200 individuos.
- *Iniciación de la población:* se realizó de manera aleatoria especificando un punto de corte de alelos positivos de 7, es decir, dándole una probabilidad mayor (7/10) para los OR y una menor (3/10) para los AND. Ésta decisión se tomó tras el análisis hecho de los ejemplos, al ver que en los pacientes se expresa con más frecuencia la ausencia de datos positivos.
- *Mecanismo de evolución:* se realizó mediante mutación y recombinación, entregando una menor probabilidad para la primera (5%).
- *Selección:* para la selección de individuos se utilizó una estrategia elitista.
- *Función de correspondencia (fitness):* consistió en evaluar con el fenotipo (ANDs y ORs) los ejemplos (119 de los 159 que se tenían en la base de datos), combinando las variables según el fenotipo y evaluando el resultado final con el del ejemplo. Cada vez que se encontró una coincidencia entre el valor arrojado por el programa y el de los ejemplos se sumaba uno. El mejor individuo era aquel con la mayor correspondencia.

- *Criterio de terminación:* número de iteraciones, inicialmente fue de 1.000. Vale la pena resaltar que luego de cualquier evolución, con el fin de evitar redundancia, los individuos repetidos fueron eliminados de la población.

## Resultados

La base de datos estuvo compuesta por 81 pacientes en quienes se descartó el SCA y 78 confirmados (38 de ellos con infarto). 48,4% pertenecían al género masculino y 20,8% eran diabéticos. El 8,8% tuvo historia de enfermedad coronaria conocida y 27,7% presentó elevación de los biomarcadores cardiacos.

Tras correr el conjunto de entrenamiento, se halló que el mejor individuo en todas las iteraciones tuvo un *fitness* (correspondencia) de 92/119, cuyo promedio en la población final fue también de 91/119. El número de individuos de esta población final fue 184, luego de 87 mutaciones y 913 recombinaciones. Aplicando tanto el mejor individuo como la población final a los casos de prueba (40/119), se obtuvo un resultado idéntico con respecto al del ejemplo en 33 de 40 casos para la población final y en 34 de 40 casos para el mejor individuo de todas las poblaciones. Por último se obtuvo un porcentaje de éxito de 82,5% para la población final y 85% para el mejor individuo.

Se realizaron también algunas pruebas alternando el número de individuos en la población inicial, el número de iteraciones, la probabilidad de alelos positivos y de mutación, obteniendo diferentes resultados que se muestran en la **Tabla 3**.

## Discusión

El SCA es un problema complejo, su diagnóstico implica tener en cuenta una amplia cantidad de datos con presentación variada o que puede ser interpretada de distintas maneras por varios profesionales de la medicina.

Si bien la mejor solución podría haber sido modelada con un árbol de decisiones mediante el uso de programación genética, nos topamos con varias dificultades.



**Tabla 3.** Resultados tras realizar pruebas con diferentes condiciones iniciales

Población	Alteraciones	Alelos positivos	Mutación	Mejor fitness	Población final	Éxito población final	Éxito mejor individuo
50	500	8/10	10/100	92	44	82	85
100	1500	5/10	20/100	92	97	82	85
150	2000	4/10	50/100	92	121	86.47	85
20	100	9/10	1/100	91	1	85	82
300	600	2/10	40/100	92	184	82	85

Al no estar familiarizados con el uso del lenguaje LISP buscamos *frameworks* que permitieran el manejo de la GP en Java. Exploramos la posibilidad del uso de JGAP, EpochX y finalmente JCLEC. La librería JGAP es el que mayor difusión tiene para la creación de aplicaciones de CE y GP, pero la encontramos confusa y difícil para cada uno de los pasos que debían darse como era la definición de las funciones y terminales, la representación de los individuos, la evolución y la correspondencia (*fitness*). Al evaluar EpochX logramos bastantes avances, pero se fracasó al intentar modelar la función de correspondencia. Al buscar ejemplos o documentación acerca de su uso, fueron muy escasos y con falta de pertinencia. Por último, JCLEC parecía prometedor pero encontramos dificultades en su ejecución al tener inmerso un desarrollo con XML y ser problemático el uso de los ejemplos para determinar la correspondencia. Ante estos obstáculos concluimos que las ayudas existentes para la PG son poco amigables, poco o nada intuitivas, con escasa documentación o ejemplificación en la red, haciéndolas complicadas para su uso sin contar con personas familiarizadas con ellas.

La solución que se expuso maneja un AG para la creación, evolución y selección de la población; comparte con el sistema clasificador de aprendizaje tipo Michigan que se evalúa por separado, cada una de un conjunto de reglas, pero no se utilizó refuerzo ni penalización en la función de correspondencia. Se encontró que un único individuo puede tener un rendimiento que iguala al de la población completa de reglas encontradas. La precisión presenta un rango adecuado para el apoyo del diagnóstico.

Los resultados obtenidos aunque ofrecen una buena tasa de precisión, valdría la pena intentar una solución que pudiese tener en cuenta otros operadores lógicos como XOR, NAND, NOT, NOR, así como signos de agrupación considerando relaciones de precedencia, para lo cual necesariamente se tendría que usar la GP, representando el programa como un árbol. Para esto, es importante considerar el apoyo de la programación funcional (LISP) o el uso de un *framework* específico para GP como JGAP, EpochX, JCLEC u otro.

## Conclusiones

El presente es un estudio exploratorio que busca hacer una propuesta para el uso de un algoritmo genético como apoyo al diagnóstico del síndrome coronario agudo; la precisión del 85% demuestra que dichas reglas tienen el potencial de convertirse en una ayuda en la toma de decisiones.

## Referencias

1. Erhardt L, Hertz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J*. 2002 Aug; 23(15):1153-76.
2. Evolution strategies and evolutionary programming. In: Dumitrescu D. *Evolutionary computation*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2000. p. 261-79.
3. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Agency for Health Care Policy and Research. Circulation*. 1994, 90(1): 613-22.
4. Bojarczuk CC, Lopes HS, Freitas AA. Genetic programming for knowledge discovery in chest-pain diagnosis. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2000 Jul-Aug; 19(4):38-44.
5. Zhou X, Wang H, Wang J, Wang Y, Hoehn G, Azok J, et al. Identification of biomarkers for risk stratification of cardiovascular events using genetic algorithm with recursive local floating search. *Proteomics*. 2009 Apr; 9(8):2286-94.
6. Lopez JA, Nugent C, Black ND, Smith AE. Automated synthesis of prediction models for neural network based myocardial infarction classifiers. *Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE*; 2001 Oct. 25-28; Istanbul, Turkey. p. 3803-06.
7. Nugent CD, Lopez JA, Smith AE, Black ND. Prediction models in the design of neural network based ECG classifiers: a neural network and genetic programming approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2002; 2:1.
8. Ming L, Yan-chun L, Xin-min W, Xiao-gang D. The application of GA-BP algorithm to intelligent diagnosis of coronary heart disease. *Proceedings of the International Conference on Computer, Mechatronics, Control and Electronic Engineering (CMCE)*, IEEE. 2010 Aug. 24-26: Changchun, China. p. 367-70
9. Sepulveda-Sanchis J, Camps-Valls G, Soria-Olivas E, Salcedo-Sanz S, Bousono-Calzon C, Sanz-Romero G, Marrugat de la Iglesia J. Support vector machines and genetic algorithms for detecting unstable angina. *Comput Cardiol*. 2002; 29: 413-16.
10. Ha Jw, Eom J, Kim S, Zhang B. Evolutionary hypernetwork models for aptamer-based cardiovascular disease diagnosis. *Proceedings of the GECCO conference companion on Genetic and evolutionary computation*. 2007 July 7-11: London, England. p. 2709-16.

# CARACTERIZACIÓN LABORAL DEL INSTRUMENTADOR QUIRÚRGICO

Luz Dary Castro\*

## Resumen

**Introducción:** cuando la instrumentación quirúrgica se volvió carrera profesional en 2000, los campos de acción laboral se diversificaron hacia las áreas administrativa, gerencial, docente y gestión comercial. **Objetivo:** caracterizar el desempeño laboral de los profesionales egresados de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud titulados entre 2006 y 2010. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo de corte transversal. Se aplicó una encuesta a 231 egresados de instrumentación quirúrgica para conocer las características laborales en desempeño, salario y tiempo que le tomó conseguir empleo. **Resultados:** el área con mayor ejercicio profesional es el asistencial 55.6%, seguida de asesoría y gestión comercial 20.4%, administrativa 8.2%, el 0.5% laboran en la docencia y el 15.3% están en áreas combinadas: asistencial y docente, asistencial y gestión comercial, administrativa y asesoría de gestión, gestión comercial y docencia. **Conclusiones:** el resultado sugiere crear espacios de discusión para reformar la malla curricular y así formarlos en áreas administrativas, gerenciales, de mercadeo y salud pública. La inserción laboral de los egresados en el campo laboral se considera rápida (77% en menos a seis meses).

**Palabras clave:** perfil laboral, empleo, remuneración.

# JOB CHARACTERIZATION OF SURGICAL INSTRUMENT TECHNICIANS

## Abstract

**Introduction:** when surgical instrument technician degree became a professional career in 2000, work activities diversified to areas such as, administration, management, teaching and commercial management. **Objective:** to characterize jobs performed by graduates of Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud between 2006 and 2010. **Materials and Methods:** cross-sectional descriptive trial. A survey was applied to 231 surgical instrument technician graduates to determine the characteristics of the jobs they perform, salary and time to get a job. **Results:** most of them practiced in the health care area 55.6%, followed by working as consultants and commercial managers 20.4%, administrators 8.2%, 0.5% as teachers and 15.3% in combined areas such as: health care and teaching; health care and commercial managing; administration and management consultants; commercial managers and teaching. **Conclusions:** results suggest creating spaces to discuss a curriculum modification in order to prepare them in the administrative, managing, marketing and public health areas. Insertion of these graduates into the job market is considered quick (77% in less than six months).

**Key words:** work profile, job, remuneration

Fecha recibido: julio 22 de 2013 - Fecha aceptado: junio 26 de 2014

\* Instrumentadora quirúrgica, especialista en Gerencia Educativa. Instructor Asociado, Facultad de Instrumentación Quirúrgica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, DC, Colombia.

## Introducción

El programa de instrumentación quirúrgica se inició en Colombia en los años cincuenta con un nivel técnico; después el modelo cambió a formación tecnológica y en 1996 se estrenó el plan de estudios profesional en la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, siendo esta la primera institución educativa en ofrecerlo.

Esta ocupación se ha desarrollado en esencia en el campo asistencial, orientada a la disminución de las infecciones intrahospitalarias, administración de centrales de esterilización y quirófanos, e implementación de estrategias comerciales y de mercadeo en la industria hospitalaria, logrando así posición laboral a nivel nacional e internacional a partir de la aplicación y vigilancia de los procesos de asepsia<sup>1</sup>, antisepsia y bioseguridad, contribuyendo al desarrollo rápido y eficiente del procedimiento quirúrgico en beneficio del paciente

La evolución del programa se ha dado gracias a los progresos en los campos de acción, identificados por la Asociación Colombiana de Facultades de Instrumentación Quirúrgica (ACFIQ), a partir de la formación integral del instrumentador quirúrgico, desde los saberes profesional, humanístico e investigativo, en los cuales se puede desempeñar en el área asistencial, administrativa y de salud pública, investigación, asesoría y gestión comercial, favoreciendo la diversificación laboral.<sup>1</sup>

Por su parte, el gobierno colombiano ha diseñado mecanismos de control encaminados a evaluar y mejorar la calidad de la educación superior en el país, creando políticas, estrategias y procesos consignados en el registro calificado y acreditación de alta calidad, donde manifiesta los lineamientos para las instituciones de educación superior (IES).<sup>2</sup> En el factor 7 de los lineamientos para acreditación, característica número 38, está consignado el seguimiento al egresado así: “El programa hace seguimiento de la ubicación y de las actividades que desarrollan los egresados y se preocupa por verificar si estas actividades corresponden con los fines de la institución y del programa”. En el mismo documento aparece la característica número 39: impac-

to de los egresados en el medio social y académico.<sup>2</sup> Para la Facultad de Instrumentación Quirúrgica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud representa un aspecto relevante conocer el posicionamiento laboral de sus egresados a través del índice de ocupación y los campos de acción en los cuales se desarrollan profesionalmente, con el fin de analizar la pertinencia curricular y la calidad del programa.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal tomando como referencia los lineamientos establecidos por el “Manual de Instrumentos y Recomendaciones sobre el Seguimiento de Egresados GRADUA2”.<sup>3</sup> Se aplicó una encuesta a los egresados de la Facultad de Instrumentación Quirúrgica graduados entre los años 2006 y 2010, que indagaba sobre la actividad laboral, áreas de desempeño, remuneración salarial, tiempo transcurrido desde la obtención del título hasta la primera inserción laboral y tipo de contratación con la entidad. En total fueron 231 profesionales, algunos contactados por teléfono y otros mediante las redes sociales. Los datos suministrados fueron a una base de datos en Excel y analizada en *Stata 10*. Las variables cualitativas sexo, lugar de trabajo, área de desempeño laboral, formación complementaria, situación laboral actual, acceso al primer empleo, ingreso económico y tipo de vinculación laboral con la institución empleadora, se analizaron con frecuencias absolutas y relativas; la variable cuantitativa, edad, se resumió con medidas de tendencia central y de dispersión. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética en investigación con seres humanos del Hospital de San José y FUCS.

## Resultados

Se analizaron N=231 sujetos con edad promedio de  $26.1 \pm 3.5$  años; la situación laboral y caracterización de las áreas de desempeño laboral se encuentran en la **Tabla 1**. La remuneración económica se describe en la **Tabla 2**. Quienes trabajan en el campo asistencial 55.6 % (n=109) ganan de uno a dos millones de pesos colombianos, en asesoría y gestión comercial 20.4 % (n=40) de dos a cuatro millones, los del área adminis-

**Tabla 1. Características laborales de los egresados**

Características	n	(%)
<b>Situación laboral</b>		
empleado	196	(84.8)
desempleado	35	(15.2)
<b>Áreas de desempeño laboral</b>		
asistencial	109	(55.6)
asesoría y gestión comercial	40	(20.4)
docencia	1	(0.51)
soporte técnico	5	(2.5)
administrativa	16	(8.2)
<b>Áreas de desempeño laboral combinadas</b>		
asistencial y administrativa	9	(4.6)
asistencial y docencia	7	(3.6)
asistencial y gestión comercial	6	(3.1)
administrativa y asesoría de gestión	1	(0.5)
gestión comercial y docencia	1	(0.5)
asistencial, docencia y gestión comercial	1	(0.5)

**Tabla 2. Remuneración económica de los profesionales (pesos colombianos)**

	n	%
Menos de 1 millón	15	(7.6)
1 - 2 millones	141	(72)
2 - 3 millones	33	(16.5)
3 - 4 millones	6	(3.1)
4 - 5 millones	1	(0.5)

trativa 8.2 % (n=16) están entre dos y tres millones, mientras que 13.2 % (n=26) laboran en áreas combinadas con la asistencial, cuyo rango salarial está entre uno y dos millones de pesos y en soporte técnico 2.5 % (n=5) menor a un millón.

La caracterización laboral del instrumentador quirúrgico en cuanto a la contratación laboral con las instituciones empleadoras se encuentra descrita en la **Tabla 3**. Referente al tiempo transcurrido desde el mo-

mento de la obtención del título a la primera inserción laboral, se encontró que el 77% (n=151) lo hizo en un tiempo menor a seis meses, 16 % (n=31) menor a un año, y 7 % (n=14) entre uno y dos años. La **Tabla 4** presenta la educación complementaria realizada por el egresado. El 29.3% (n=23) de los profesionales continuó con su formación académica cursando diplomados y el 48.5 % (n=114) no lo hizo. De acuerdo con la **Figura 1**, los egresados que continuaron con su formación académica y realizaron estudios de posgrado laboran en el área comercial, obtuvieron empleo por contrato directo en un tiempo menor de seis meses después de su grado, con salarios entre dos y cinco millones de pesos colombianos y cuentan con reconocimiento por su labor profesional.

Por su parte, los profesionales que se desempeñan en campos asistenciales y administrativos siguieron su formación complementaria en diplomados y educación continuada (asistencia a congresos, simposios y cursos cortos), tuvieron una inserción laboral más demorada (de 6 meses a 2 años), con contratos indirectos, devengando de uno a dos millones de pesos. Aseguraron que no tienen reconocimiento de su labor profesional.

Por otro lado, el estudio indagó las razones por las que 35 egresados están desempleados: el 42.8% (n=15) aduce que a pesar de iniciar el proceso de selección con las instituciones empleadoras no logró la inserción

**Tabla 3. Caracterización de la contratación laboral**

		Clase de contratación				Total =196
		Definido n (%)	Indefinido n (%)	Prestación de servicios n (%)		
Tipo de contrato	directo	25 (12.7)*	88 (44.9)**	17 (8.7)	130	
	indirecto	4 (2.1)	42 (21)	14 (7.1)	60	
	sociedad	2 (1)	4 (2.1)	0 (0)	6	

\*El 12.7% labora con un contrato directo a término definido, es decir con renovación de contrato cada 3, 6 o 12 meses. \*\*En la caracterización laboral del instrumentador quirúrgico se resalta que el 44.9% (n=88) trabaja con la organización por medio de un contrato directo y contratación a término indefinido.

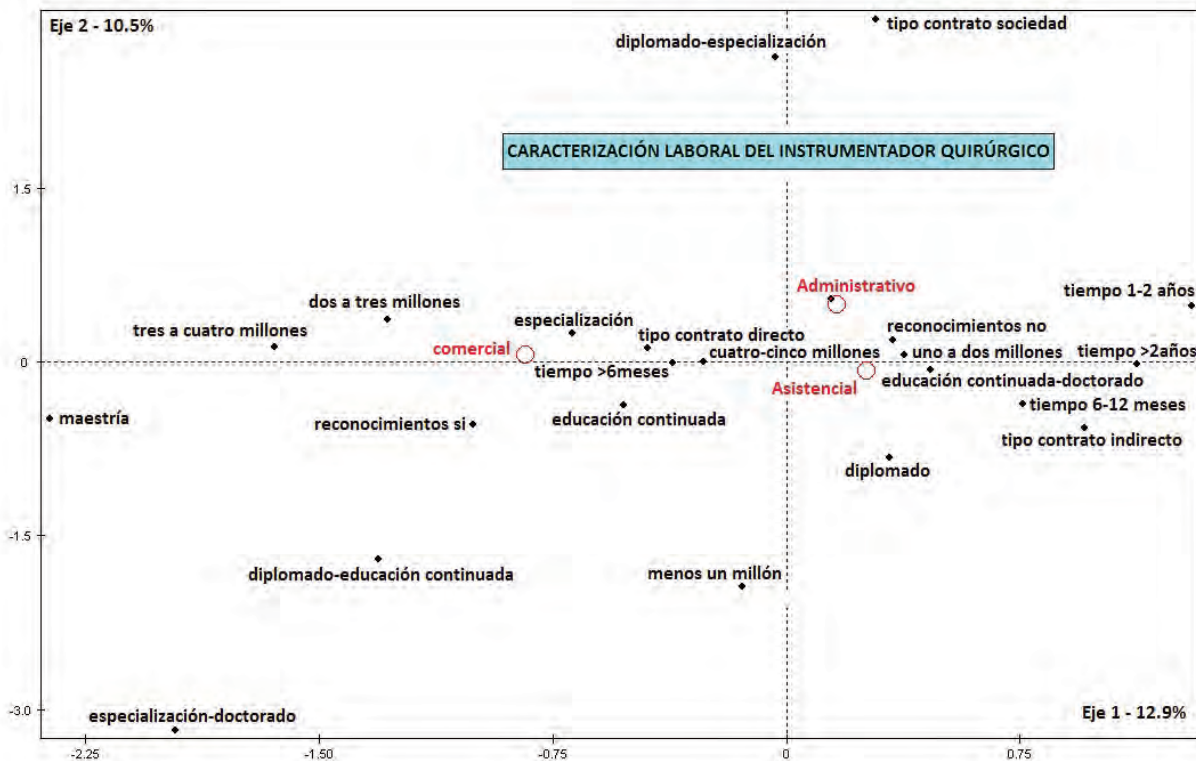
**Tabla 4. Educación complementaria**

Educación complementaria	n	(%)
diplomados	70	(29.8)
especialización	21	(8.9)
educación continuada*	18	(7.6)
especialización y doctorado	1	(0.42)
educación continuada y doctorado**	1	(0.42)
educación continuada y diplomado	4	(1.7)
diplomado y especialización	5	(2.1)
maestría	1	(0.42)
no ha realizado estudios de posgrado	114	(48.5)

\*Educación continuada se entiende como la asistencia a congresos y cursos cortos.\*\* Doctorado en curso.

laboral, 11.4% (n=4) creó empresa en el sector comercial, 8.6% (n=3) inició estudios de pregrado en otra área de conocimiento diferente a la salud, 5.7% (n=2) siguió especialización y no se insertó, 5.7% (n=2) viajó a otro país y no ha ejercido la profesión y 25.7% (n=9) no contestó la pregunta.

De igual manera, se preguntó si desde la perspectiva de egresado consideraba que la formación académica de los instrumentadores quirúrgicos recibida en la FUCS debería cambiar en algo, ante lo cual el 62.8% (n=22) manifestó que la formación académica no debe cambiar, mientras que 37.1% (n=13) mencionó que se deben reforzar las áreas de gestión comercial, administración, salud ocupacional, docencia, investigación y soporte técnico. Así mismo, los profesionales contestaron que se deben perfeccionar los convenios con instituciones empleadoras para mejorar las oportunidades de inserción laboral de los egresados una vez terminado el pregrado y que se debe avanzar en la formación de un segundo idioma, específicamente inglés.



**Figura 1.** Gráfica de correspondencias múltiples: muestra la relación entre las variables de caracterización laboral, las áreas de desempeño (color rojo) se agrupan con las variables de caracterización laboral (color negro), la cercanía entre las dos variables denota la caracterización laboral por área de desempeño.

## Discusión

Según datos del Observatorio Laboral para la Educación, el 80% de los graduados a nivel educativo superior logra vincularse de manera formal al campo laboral, por lo cual obtienen mejores condiciones de empleo y garantías de seguridad social.<sup>4</sup> El estudio en mención refleja que los egresados de instrumentación quirúrgica de la FUCS están alineados con el promedio nacional, con un 84.8% de ocupación laboral, evidenciando la pertinencia del programa profesional.

Si bien la profesionalización de la carrera permitió una apertura de los campos de acción laboral dado que los egresados accedieron a posgrados, el profesional no solo se desempeñó en el quirófano, sino en otras áreas de la salud. El estudio demuestra que la fortaleza de la formación académica de los instrumentadores quirúrgicos de la FUCS es el área asistencial y se refleja en la caracterización laboral del egresado, dado que el 55.6 % de ellos trabaja en este área.

Teniendo en cuenta que las características del currículo descritas en el Proyecto Educativo Institucional (PEI) de la FUCS, son social y profesionalmente pertinentes, integradas e interdisciplinarias<sup>5</sup>, se hace innegable la importancia de crear espacios de discusión que permitan fortalecer reformas a la malla curricular, con el objetivo de formar a los profesionales en áreas administrativas, gerenciales, de gestión comercial y salud pública para favorecer la adquisición de competencias laborales que respondan a las necesidades en salud y de esta manera ampliar los campos de acción del profesional en instrumentación quirúrgica en un escenario laboral cambiante y competitivo.

En el documento del observatorio laboral para la Educación “Perfil académico y condiciones de empleabilidad de los graduados de educación superior 2002-2011”<sup>6</sup> se contempla que el 90% de los egresados de educación superior logran la inserción laboral en un tiempo menor a seis meses, comparado con los profesionales de instrumentación quirúrgica quienes se

encuentran por debajo del promedio nacional, dado que el 77% se insertó en este mismo tiempo. En el mismo documento se resalta que el egresado de nivel universitario ganó en el 2010, en promedio \$1'525.357<sup>6</sup>, dato que coincide con la información encontrada en el estudio, teniendo en cuenta que el 72% de los profesionales en instrumentación quirúrgica están en el rango salarial de uno a dos millones de pesos. Por último, en el documento del Observatorio Laboral para la Educación “Resultados de las condiciones laborales de los graduados de la educación superior 2002-2011 (documento técnico)” se destaca el fortalecimiento de la formación de posgrado de los profesionales del país, que contribuye a la consolidación y mejora de las capacidades de investigación e innovación.<sup>7</sup> Esta información contrasta con la realidad de los profesionales de instrumentación quirúrgica, puesto que de los sujetos encuestados 48.5% no cursó estudios de posgrado, mientras que los profesionales que continuaron con su formación académica y realizaron especializaciones se caracterizaron por tener mejores condiciones laborales, con una rápida inserción laboral, contratos directos, estables y remuneración más alta.

## Referencias

1. Asociación Colombiana de Facultades de Instrumentación Quirúrgica. Exámenes de Calidad de la Educación Superior en Instrumentación Quirúrgica: guía de orientación [monografía en Internet]. Bogotá: ICFES; 2009 [citado 7 Jul 2014]. Disponible en: [http://www.colombiaaprende.edu.co/html/mediateca/1607/articulos-208990\\_recurso\\_1.pdf](http://www.colombiaaprende.edu.co/html/mediateca/1607/articulos-208990_recurso_1.pdf)
2. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Sistema de aseguramiento de la Calidad de la Educación Superior. Bogotá: El Ministerio; 2006.
3. Programa ALFA de la comisión Europea. Proyecto GRADUA2 [monografía en Internet]. México: ITESM; 2006 [Citado 7 Jul 2014] Disponible en: [http://www.almalaurea.it/sites/almalaurea.it/files/docs/universita/altro/red\\_gradua2.pdf](http://www.almalaurea.it/sites/almalaurea.it/files/docs/universita/altro/red_gradua2.pdf)
4. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Educación Superior una buena decisión. Bol Educ Super. 2012 Abr; 20: 10-4.
5. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Proyecto Educativo Institucional PEI. Bogotá: FUCS; 2008.
6. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Perfil académico y condiciones de empleabilidad de los graduados de educación superior (2001 – 2012) y certificados de educación para el trabajo y el desarrollo humano (2010-2012): informe del Observatorio Laboral para la Educación. Bogotá: El Ministerio; 2006.
7. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Resultado de las condiciones laborales de los graduados de la educación superior. Bogotá: Observatorio Laboral para la Educación; 2012.

# FRECUENCIA DE DNA-HPV-HR POR MÉTODO AUTOMATIZADO PCR (COBAS®) EN MUESTRAS CERVICOUTERINAS DE UNA POBLACIÓN EN PROBOQUILLA-CARTAGENA, COLOMBIA

Miryam Puerto de Amaya\*, Mercedes Olaya MD\*\*, Carlos Humberto Pérez MD\*\*\*, Sofia Falla\*\*\*\*, Nicole Daniela Castillo\*\*\*\*\*

## Resumen

**Objetivo:** determinar ADN-HPV-HR por método automatizado PCR (cobas®) en muestras cervicouterinas de una población en Proboquilla, Cartagena, Colombia. **Métodos:** serie de casos de mujeres que asistieron a la campaña donde se tomó citología convencional y una segunda muestra en un vial para determinar DNA del HPV-HR mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). **Resultados:** se recolectaron 31 muestras de citología cérvico-uterina, la prueba PCR fue positiva en seis; 4 casos con infección simple y 2 con infección múltiple. Una de estas últimas fue positiva para los tres grupos (HR-HPV, HPV-16, HPV-18) y la otra para dos (HR-HPV y HPV-18). **Conclusión:** se detectó un grupo de mujeres infectadas por HPVs clasificados de alto riesgo, con infección simple y múltiple, que fueron remitidas a ginecología. Se confirmó la infección por HPV-HR en 5:7 resultados de citología clasificados como ASC-US.

**Palabra clave:** citología, HPV de alto riesgo, neoplasia cervical intraepitelial, atipia indeterminada de células escamosas.

## COBAS® AUTOMATED PCR – BASED DETECTION OF HR-HPV DNA IN CERVIX SAMPLES COLLECTED AMONG A POPULATION IN PROBOQUILLA-CARTAGENA, COLOMBIA

## Abstract

**Objective:** to determine HR-HPV DNA detection using the Cobas® PCR automated method in cervix samples collected among women of Proboquilla, Cartagena, Colombia. **Methods:** case series based on conventional cytology and second samples, in a vial, through polymerase chain reaction (PCR) testing for HR-HPV DNA detection, among women who attended the campaign. **Results:** we collected 31 cervix cytology samples, PCR test was positive in six; 4 cases had a simple infection and 2 a multiple infection. One of the latter was positive for the three types (HR-HPV, HPV-16, HPV-18) and the other for two (HR-HPV and HPV-18). **Conclusion:** high risk HPV infection as well as simple and multiple infections were identified in a group of women and were referred to the gynecology department. HR-HPV infection was confirmed in 5:7 ASC-US cytology results.

**Key words:** cytology, high-risk HPV, intraepithelial cervical neoplasia, atypical squamous cells of undetermined significance

Fecha recibido: febrero 17 de 2014 - Fecha aceptado: junio 3 de 2014

\* Bacterióloga, citohistóloga. Profesor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

\*\* Médica patóloga perinatal. Profesora Asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, DC, Colombia.

\*\*\* Ginecólogo, colposcopista, Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia.

\*\*\*\* Estudiantes de Citohistología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

\*\*\*\*\* Merideidy Plazas Vargas. Asesora metodológica. Profesora Asociada de Epidemiología, División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

Durante varios años, diferentes países del mundo han implementado dentro de sus políticas de salud pública, programas de tamizaje primario en la población femenina, mediante la práctica de citología cérvico-uterina convencional, con la finalidad de aumentar la detección temprana del cáncer de cuello uterino. La citología convencional como prueba de cribado primario, contribuyó a disminuir su frecuencia en cerca de 75% en los países industrializados, en un período de más o menos 20 años (1966 a 1987), no hubo esta misma respuesta en los países menos industrializados.<sup>1,2</sup>

La persistencia de altas tasas de morbilidad y mortalidad en el cáncer de cuello uterino, 80% en países en vías de desarrollo y 20% en países desarrollados<sup>3,4</sup> y una mayor comprensión de los mecanismos etiológicos y de la historia natural de la enfermedad, llevaron a la comunidad científica, a la búsqueda de pruebas diagnósticas más sensibles y reproducibles.<sup>5</sup>

Harald zur Hausen en los años 80 propuso la relación entre el cáncer cérvicouterino y HPV. En 1976 publicó la hipótesis de que el virus jugaba un papel importante en la causa del cáncer de cuello del útero. Por sus trabajos en la sustentación de este descubrimiento y por el aislamiento de estos virus, recibió el premio Nobel de Medicina en 2008.<sup>6</sup>

En la infección latente por HPV, que se caracteriza por un estado subclínico, es poco evidente el cambio morfológico; diferente a la fase productiva donde se crea una intensa expresión de la carga genética viral, que genera cambios citopáticos en el epitelio cervicouterino por la presencia del HPV, como los coilocitos y los disqueratocitos considerados cambios mayores<sup>7</sup> y otros menos específicos llamados criterios menores como macrocitos, pseudocoilocitos, células polka, células balón o tipo adipocito y las células cometa o renacuajo.<sup>8,9</sup>

También se han definido factores de riesgo en el desarrollo de esta infección, como la promiscuidad, inicio temprano de relaciones sexuales, uso prolongado de anticonceptivos, coinfecciones con otros microorga-

nismos o virus como el herpes, la persistencia de la infección por HPV oncogénicos, carga viral elevada y también se habla de una disposición genética. Es considerado de relevancia clínica, el cociente de positividad de los tipos de alto y bajo riesgo detectados por la prueba molecular y no por la citología.<sup>10,11</sup>

En Colombia, el cáncer de cuello uterino (CCU) es la segunda causa de mortalidad general por neoplasias en mujeres; para el 2004 esta tasa fue de 9,4 por 100.000 mujeres, colocándola como la primera causa de muerte en la población femenina entre 30 y 59 años.<sup>12</sup> En 1990 se creó en Colombia el Programa Nacional de Detección Precoz de CCU, el cual, conjuntamente con otras actividades de control de la patología, son prioridad de salud pública en el actual Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). El Ministerio de Salud y Protección Social establece en el Plan Nacional para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2020, iniciar al año 2013 la transición de tamización de cáncer de cuello uterino, de citología a pruebas moleculares de detección temprana de HPV en cinco principales ciudades del país.<sup>13</sup>

La evolución de citología convencional a citología en base líquida, permite con una misma muestra realizar diferentes análisis como la detección de antígenos virales mediante inmunocitoquímica o prueba molecular para identificar el DNA del HPV, determinando precozmente su infección.<sup>14</sup>

Diversos estudios muestran que la prueba molecular PCR para HPV presenta una mayor sensibilidad (entre 85 y 100%) con respecto a la citología (53%), mientras que la especificidad ha resultado inferior (94.1%), frente a la descrita para la citología (96.8%). La PCR no tiene la variabilidad interobservador encontrada en lectura de los extendidos.<sup>15,16</sup> Esto significa que con esta prueba se detectará con mayor precisión los casos positivos (enfermos), aunque eventualmente podría aumentar el número de falsos positivos.<sup>17-20</sup>

Con éste trabajo se pretende determinar el DNA-HPV-HR por método automatizado PCR (cobas®) en muestras cervicouterinas de una población en Proboquilla, Cartagena. En esta forma se confirmará la



infección por HPV-HR en muestras con resultados dudosos en citología.

## Materiales y métodos

Diseño: estudio serie de casos. El programa de Proyección Social de la FUCS, realizó una jornada de salud, en 2012 en Proboquilla-Cartagena. Asistieron en forma voluntaria 57 mujeres mayores de edad, para toma de citología convencional. Se incluyeron mayores de 18 años, no histectomizadas, no embarazadas, con vida sexual y que firmaran el consentimiento informado. A 31 pacientes se realizó muestra de citología convencional y una segunda muestra para análisis molecular del DNA. Otras variables fueron: edad, paridad, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, método de planificación familiar, hábito de fumar, antecedente de enfermedad de transmisión sexual y para el análisis de resultados se tuvo en cuenta la variable “otras infecciones” concomitantes.

Los extendidos fueron procesados y analizados en Cartagena por una citohistóloga, los casos de citología positivos, fueron revisados por un patólogo. Se utilizó la coloración de Papanicolaou y la clasificación de Bethesda 2001 para la interpretación. Los casos de citología que fueron confirmados como positivos, estuvieron atendidos en la consulta de ginecología, dentro del desarrollo del programa de proyección social.

## Muestra para biología molecular

Después de la citología convencional, de inmediato fue tomada la muestra para prueba molecular complementaria PCR; se conservó en el vial de referencia Roche® (cobas® PCR Cell Collection Media). Ésta prueba se efectuó en el equipo de Laboratorios Roche, método automatizado para PCR (COBAS-4800), siguiendo las instrucciones técnicas (Manual Roche® Linear Array HPV Genotyping Test, para diagnóstico in vitro).

Los resultados fueron clasificados en negativo o positivo para HPV oncogénico, obteniendo tres resultados simultáneos para cada muestra, así: grupo de alto riesgo constituido por 12 tipos de HPV (31,33,35,39,45,51,

52,56,58,59,66 y 68) llamados HR-HPV y se identifican e informan además los genotipos 16 y 18 para un total de 14 genotipos. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión en *excel*. El trabajo fue aprobado por el comité de ética e investigación en seres humanos de la FUCS.

## Resultados

Se evaluó la presencia de infección por HPV en 31 muestras de citología cérvico-uterina. El rango de edad de la población estudio fue 19 a 64 años con un promedio de 34.8 años. De las 31 analizadas por citología se clasificaron 7 (22.6%) como ASCUS y 2 (6.4%) LSIL (**Tabla 1**). La **Tabla 2** muestra los casos positivos mediante PCR distribuidos por tipo viral.

De las siete muestras clasificadas como ASCUS, cinco tuvieron prueba molecular positiva, uno de estos casos presenta positividad para dos grupos de genotipos virales. De las clasificadas como LSIL, una fue positiva para los tres grupos virales analizados mediante PCR, lo cual justifica los resultados mostrados en la **Tabla 3**. La prueba fue positiva en 6 (19,3%) muestras exa-

**Tabla 1.** Hallazgos citológicos según la clasificación Bethesda

Citología	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Negativa	22	71.0
ASCUS	7	22.6
L-SIL	2	6.4
H-SIL	0	0
Total	31	100

**Tabla 2.** Resultados de PCR

Tipo de HPV	Frecuencia absoluta
Alto riesgo (HR-HPV)	4
HPV-18	4
HPV-16	1
Total	9

minadas con PCR. Se presentaron cuatro casos con infección simple y dos con infección múltiple. Una de las últimas fue positiva para los tres grupos (HR-HPV, HPV-16, HPV-18) y la otra para dos (HR-HPV y HPV-18) (Tabla 4).

## Discusión

Este es un trabajo realizado en el marco del Programa de Proyección Social de la FUCS y atendiendo los lineamientos del Plan para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2020, cuyas metas plantean iniciar al año 2013 la transición de tamización del Cáncer Cérvico Uterino de Citología a pruebas moleculares de detección temprana de HPV en las cinco principales ciudades del país (Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla y Bucaramanga).<sup>21</sup>

**Tabla 3. Hallazgos citológicos y PCR**

Diagnóstico citológico	HR-HPV	HPV-18	HPV-16	Negativo	Total
Negativo	0	0	0	21	21
ASCUS	3	3	0	2	8
L-SIL	1	1	1	1	4
Total	4	4	1	24	33

De las 31 pacientes examinadas 6 (19.3%) resultaron positivas para 1 ó más tipos de HPV (Tabla 4), de las cuales 4 (66.6%) tuvieron infección simple, mientras que 2 (33.3%) tuvieron infección múltiple (Tabla 1). Muñoz y colaboradores encontraron en 2003 frecuencias de 91,9% para infecciones simples y 8,1% para múltiples.<sup>22</sup> Mientras que García y col. en 2010 obtuvieron frecuencias de 19,4% para infecciones simples y 80,6% para múltiples.<sup>23</sup>

Cinco de las seis pacientes que resultaron positivas para algún tipo de HPV tuvieron diagnóstico citológico de anomalías de células epiteliales escamosas de significado indeterminado (ASCUS), y un caso que resultó positivo para las tres pruebas de DNA viral estudiados tenía diagnóstico citológico de L-SIL.

El rango de edad de inicio de relaciones sexuales (IRS) estuvo entre 12 y 27 años y el promedio fue 18.2 años. De los seis casos que resultaron positivos para alguno de los tipos de HPV, uno (con infección simple) tiene antecedente de inicio a los trece años, y otro de infección múltiple (triple) a los 16 años. Los demás casos positivos para algún tipo de HPV declararon edad de IRS a los 18 años o más. Bosch y colaboradores han

**Tabla 4. Distribución de casos positivos por citología y/o PCR de DNA-HPV según variables**

Edad (años)	PRUEBA HPV	Diagnóstico citológico	Otras infecciones	Edad IRS*	Ncs+	Ets‡	Fuma	Gestaciones	Partos	Cesáreas	Abortos	Métodos de planificar
32	(-)	ASCUS	Actinomyces	16 A	1	no	no	2	2	0	0	píldora
21	HR-HPV, HPV 16, HPV 18	L-SIL		16 A	2	si	no	3	0	2	1	preservativo
39	HPV-18	ASCUS	Hongos	21 A	1	no	no	4	1	2	1	ligadura
64	HR-HPV	ASCUS		22 A	1	no	no	4	4	0	0	ligadura
36	HPV-18	ASCUS	Vaginosis bacteriana	20 A	2	no	no	1	0	1	0	inyectable
40	(-)	L-SIL		20 A	1	no	no	3	2	0	1	inyectable
26	HR-HPV	ASCUS	Hongos	13 A	1	no	no	6	6	0	0	ligadura
42	(-)	ASCUS		18 A	2	no	no	3	3	0	0	preservativo
19	HR-HPV, HPV-18	ASCUS	Hongos, vaginosis Bacteriana	18 A	1	no	no	0	0	0	0	preservativo

\*IRS, inicio de relaciones sexuales; +, número de compañeros sexuales; ‡ enfermedades de transmisión sexual.

encontrado que el riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o antes, es 2.4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años.<sup>24</sup>

En cuanto a coinfecciones encontramos que cuatro de los seis positivos para algún tipo de HPV presentaron uno o más microorganismos concomitantes, dos de ellos fueron descritos como hongos (s.p), uno presentó hongos en combinación con vaginosis bacteriana (*Gardnerella*) y otro solo vaginosis. Nasser y colaboradores en 2011 encontraron que el grupo de pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS más infección tuvo una proporción significativamente mayor de pruebas HPV positivas que el grupo ASCUS sin infección.<sup>25</sup>

De las seis pacientes positivas para algún genotipo DNA viral oncogénico, dos declararon dos compañeros sexuales, mientras que uno las restantes cuatro. Se ha descrito en la literatura una relación proporcional directa entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales, al aumentar la probabilidad de exposición al HPV.<sup>26</sup>

Una paciente fue positiva en las tres determinaciones (los genotipos 16, 18 y el grupo de alto riesgo) y manifestó antecedentes de enfermedades de transmisión sexual. Se ha demostrado la asociación de cáncer de cuello uterino con sífilis o blenorragia.<sup>26</sup>

En cuanto al número de gestaciones, cuatro de las seis pacientes con resultado positivo para ADN- HPV tienen antecedentes de una ó más. Aunque no existe explicación definitiva, se cree que la inmunosupresión transitoria del embarazo o su influjo hormonal, aumentan la susceptibilidad a la infección por HPV, se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen mayor riesgo de contraer la infección que las nultíparas.<sup>27</sup>

Ninguna de las pacientes con prueba DNA-HPV positiva manifestó hábito de fumar. Se describe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito, aunque estudios de gran envergadura no soportan con claridad la asociación directa entre tabaquismo y el cáncer del cuello uterino.<sup>28</sup>

Dos pacientes con infección por HPV oncogénico múltiple, manifestaron usar método de planificación de barrera. Este resultado estaría en contradicción con la literatura encontrada que sustenta que tanto el preservativo, como el diafragma e incluso los espermicidas han mostrado disminución en la posibilidad de cáncer cervicouterino, al parecer por su efecto sobre la transmisión del HPV.<sup>26</sup>

## Conclusiones

Se detectó un grupo de mujeres infectadas por HPV clasificados de alto riesgo, con infección simple y múltiple que fueron remitidas a ginecología. Se confirmó la infección por HPV-HR en cinco de los siete casos clasificados como ASC-US. La facultad de Cito-histotecnología y la FUCS, aportan esta investigación, serie de casos, que servirá de referencia en el desarrollo de nuevas campañas en el marco del programa de proyección social. Además de orientar a los estudiantes en su rol dentro de las nuevas políticas de los programas de prevención del cáncer de cuello a nivel nacional.

## Referencias

1. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud pública Méx.* 2010;52(6): 544-59.
2. Mckinley E. Principios generales de citología. En: Atkinson BF, editor. *Atlas de diagnóstico citopatológico.* Madrid: Elsevier; 2005. p. 1-30.
3. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA.* 1989; 261(5):737-43.
4. Denny L. The prevention of cervical cancer in developping countries. *BJOG.* 2005;112(9):1204-12.
5. Agorastos T. Auto-toma de muestras para la realización del VPH: facilitando el acceso a los servicios sanitarios. *HPV Today.* 2007 Feb; 10: 12.
6. Kumar VA, Abbas AK. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
7. Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol.* 2003;77(19):10186-201.
8. DeMay RM. The pap smear. In: ASCP, editor. *The art and science of Cytopathology.* Chicago : ASCP Press;1996. p. 61-172.
9. Sadeghi SB, Sadeghi A, Robboy SJ. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide, planned parenthood population. *Cancer.* 1988;61(11):2359-61.
10. Muñoz N, Bravo LE. Epidemiología del cáncer de cuello uterino en Colombia. *Colomb Med.* 2012;43(4):298-304.
11. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV international papillomavirus conference. *J Clin Pathol.* 2001; 54:163-75.

12. Piñeros Petersen M, Murillo Moreno RH. Incidencia de cancer en Colombia: importancia de las fuentes de nformacion en las obtencion de cifras estimativas. *Rev Col Cancerol.* 2004; 8(1): 5-14.
13. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 412 de Febrero 25 de 2000 por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública.
14. Rodríguez Costa J, Sáez de Santamaría J, De Agustín Vázquez D. *Citología líquida.* Madrid : Díaz de Santos, c2006.
15. Cuzick J. Test de VPH versus cribado cervical convencional. *Cribado del VPH. HPV Today.* 2007 Feb; 10: 5.
16. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1579-88.
17. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2001;83(2):439-44.
18. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kühne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer.* 2000;89(6):529-34.
19. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(11):765-74.
20. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet oncol.* 2006;7(7):547-55.
21. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social para el control del cáncer del cuello uterino, (2013-2020). Bogotá: El Ministerio; 2012.
22. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
23. Garcia DA, Schmitt M, Cid Arregui A, Castillo M, Briceño I, Aristizabal FA. Genotipificación del virus del papiloma humano (VPH) en muestras de cepillados cervicales de pacientes de diferentes hospitales de Bogotá y evaluación de la concordancia de dos métodos basados en PCR. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2010; 61(04):310-8.
24. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(11):796-802.
25. Nasser H, Hayek S, Balasubramaniam M, Kuntzman TJ. Infectious organisms on Papanicolaou smears should not influence the diagnosis of atypical Squamous cells of undetermined Significance. *Acta Cytol.* 2011;55(3):251-4.
26. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr; 55(4):244-65.
27. Castaneda Iñiguez MS, Toledo Cisneros R, Aguilera Delgadillo M. Factores de riesgo para cancer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Publica Mex.* 1998;40(4):330-8.
28. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA.* 2000;284(6):706-12.



# MANEJO DE ANEURISMAS INTRACRANEALES CON *STENT* REDIRECCIONADOR DE FLUJO

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ,  
BOGOTÁ DC

Nelson Lobelo MD\*, Juan Pablo García MD\*\*, Luisa Fernanda Jaimes MD\*\*, José Fernando Vallejo MD\*\*, Diego Barragán MD\*\*

## Resumen

La alta morbimortalidad en aneurismas intracraneales exige la identificación rápida de los síntomas de alarma y el tratamiento oportuno en caso de ruptura. De ahí la importancia de las imágenes diagnósticas para identificar a los pacientes en riesgo y definir el manejo endovascular o quirúrgico. Revisamos los criterios para el uso del *stent* redireccionador de flujo en aneurismas intracraneales, método endovascular que reduce las comorbilidades, el tiempo quirúrgico y la estancia hospitalaria. Estudio descriptivo retrospectivo de 2010 a 2012 de siete casos. Se presentan las complicaciones siendo la cefalea y la trombosis posterior al procedimiento las más frecuentes. El tratamiento endovascular es seguro, eficaz e innovador y por tanto puede implementarse y difundirse.

*Palabras clave:* aneurismas intracraneales, *stent*, redirección de flujo.

*Abreviaturas:* AI, aneurisma (s) intracranial (es).

## FLOW-DIVERSING STENTS IN THE TREATMENT OF INTRACRANIAL ANEURYSMS

## Abstract

High morbidity and mortality associated with intracranial aneurysms requires prompt recognition of alarm symptoms due to rupture and timely treatment. Therefore, diagnostic imaging is very important to identify patients in risk and to define endovascular or surgical management. We reviewed the criteria for the uses of flow-diverting stents in intracranial aneurysms, an endovascular method which reduces comorbidities, surgical time and hospital stay. This is a descriptive retrospective trial of seven cases, conducted from 2010 to 2012. Complications were reviewed evidencing post procedural headache and thrombosis as the commonest. Endovascular treatment is safe, efficient and innovative, thus, it may be implemented and diffused.

*Key words:* intracranial aneurysms, *stent*, flow diversion

Fecha recibido: abril 11 de 2013 - Fecha aceptado: junio 18 de 2013

\* Radiólogo intervencionista. Profesor Asistente. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá DC, Colombia.

\*\* Residente II de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

Los AI se definen como una dilatación anormal de la pared arterial secundaria a debilidad de la misma, con riesgo de sangrado espontáneo. En la actualidad es una de las enfermedades más frecuentes y con mayor morbimortalidad, afectando alrededor del 2% de la población mundial.<sup>1</sup> Presentan una alta relación con infarto cerebral entre 5 y 15%<sup>2</sup> y la tasa anual de ruptura es de cerca de 6 a 8 por 100.000 habitantes en Estados Unidos.

La etiología aún es controvertida, por lo regular son lesiones adquiridas debidas a defectos congénitos en la pared de los vasos sanguíneos, cambios ateroscleróticos, trauma o embolismo séptico.<sup>3</sup> El 85% de los AI se localizan en los segmentos anteriores de la circulación cerebral, predominando el polígono de Willis y el 15% en el segmento posterior. Las localizaciones más comunes son en la arteria comunicante anterior, la comunicante posterior y la cerebral media. En la circulación posterior se encuentran en la arteria basilar, en la unión de esta con la cerebelosa superior o anteroinferior y en la unión de arteria vertebral con la cerebelosa superior o anteroinferior, y en la unión de la vertebral con la cerebelosa posteroinferior.<sup>4</sup> La edad de presentación más frecuente es entre 55 y 60 años de edad, pero puede ocurrir a cualquier edad.<sup>5</sup> Los factores de riesgo más significativos para su ruptura son el tabaquismo, hipertensión arterial y consumo de sustancias psicoactivas; su prevalencia es mayor en mujeres que en hombres en una proporción 3:2 y de 15 a 33% de los pacientes tienen más de un AI.<sup>3,6</sup>

Se clasifican según su tamaño y forma. Pueden ser saculares, fusiformes, serpentiformes, traumáticos, micóticos (infecciosos), ateromatosos y disecantes.<sup>7</sup> Lo son pequeños (menores a 10 mm), grandes (10 a 25 mm), gigantes (mayores de 25 mm) y supergigantes (mayores de 50 mm).<sup>3</sup> Suelen presentarse como hemorragia subaracnoidea, evento tromboembólico o efecto de masa<sup>7</sup>, siendo la más grave la hemorragia subaracnoidea. A pesar del avance en el diagnóstico y las técnicas terapéuticas, la tasa de mortalidad persiste alrededor de 50% y menos del 60% retorna a una vida funcional independiente.<sup>8</sup>

Las técnicas de imágenes radiológicas usadas para evaluar los AI son tomografía computarizada (TC), angiografía por TC, resonancia magnética (RM) y angiografía por sustracción digital. La combinación de TC y angiografía es una herramienta útil para identificarlos. La angiografía con RM es el estudio más común que se realiza en pacientes estables (por ejemplo para tamizaje o estudios de seguimiento) y no se lleva a cabo cuando hay hemorragia subaracnoidea.<sup>9</sup>

El manejo de AI no rotos aún es controversial. Se deben tomar decisiones acerca de la terapia considerando la historia natural del aneurisma, los riesgos de la intervención y las necesidades del paciente.<sup>10</sup> La técnica endovascular con *stent* redireccionador de flujo es útil en el tratamiento de aneurismas con anatomía compleja, cuentan con alta eficacia y la morbilidad y mortalidad son aceptables. Las diferentes series evidencian la utilidad del tratamiento endovascular para aneurismas rotos o no.<sup>11,12</sup> El objetivo principal es reconstruir el segmento vascular que alberga el aneurisma sacular o fusiforme y el dispositivo utilizado causa efectos hemodinámicos y biológicos, como el redireccionamiento del flujo que atraviesa el aneurisma y diverge el flujo sanguíneo del saco, reduciendo así la tensión sobre la pared del aneurisma promoviendo la estasis y trombosis dentro del aneurisma. Este fenómeno es secundario a la superficie de área de metal que tiene el *stent*.<sup>13</sup> Por otra parte, el flujo que diverge por el cuello del aneurisma provee el desarrollo de tejido endotelial y neointimal. La magnitud de este efecto es proporcional a la cantidad de superficie cubierta por metal y depende del material del que está compuesto el *stent*.

Los dispositivos redireccionadores de flujo son de dos tipos: el primero es el de embolización *pipeline* (*PED*, *EV3-MTI, Irvine, CA*) que es autoexpansible, flexible y está compuesto de 25% de platino y tungsteno, y el 75% de cobalto y cromo, hechos de 48 hilos interpuestos en un patrón establecido. El PED tiene un diámetro que varía entre 2,5 y 5 mm y una longitud de 10 a 35 mm. El segundo es el *silk* (*Balt, Montmorency, France*) este que es un *stent* autoexpansible de 48 cabezas de hilos de nitinol. En cuanto a la seguridad de estos, no fueron reportadas mayores complicaciones en la serie de Lilik y col.<sup>14</sup>

Las principales complicaciones reportadas con este procedimiento son estenosis, migración del dispositivo, exacerbación de neuropatías craneales preexistentes y cefalea.<sup>15</sup> Otras menos frecuentes son la hemiparesia leve secundaria a sobredosis de medio de contraste, pequeño defecto en el campo visual debido a una oclusión de la arteria retiniana, hemiparesia transitoria debido a una trombosis dentro del *stent* y muerte debido a una hemorragia subaracnoidea.<sup>16</sup> La complicación debida a trombosis tardía con los *stents* redireccionadores de flujo es posible y hay que hacer un seguimiento a largo plazo.<sup>17</sup>

En cuanto a la seguridad de los *stents* redireccionadores de flujo es difícil de precisar debido a que hay series muy pequeñas publicadas en la literatura. Los resultados son heterogéneos de una serie a otra. Es importante notar que la evolución tras la oclusión es muy diferente entre los redireccionadores de flujo y coils. Cuando un aneurisma es tratado con oclusión selectiva usando *coils*, puede ocurrir trombosis súbita en el saco del aneurisma y la protección contra sangrado o resangrado debe ser rápida, excepto en el caso de oclusión incompleta. Por el contrario, con los redireccionadores de flujo es raro obtener una oclusión completa al final del procedimiento pero es frecuente observarla durante su seguimiento de tres a seis meses. El proceso de oclusión del aneurisma después del tratamiento con redireccionadores de flujo está basado en parte en el régimen antiplaquetario.<sup>16</sup>

Los medicamentos perioperatorios son muy importantes en el tratamiento de aneurismas intracraneales con redireccionadores de flujo, pues disminuyen el riesgo de complicaciones tromboembólicas como la trombosis dentro del *stent* y ruptura tardía del aneurisma.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en siete pacientes con aneurismas intracraneales que recibieron tratamiento endovascular entre 2010 y 2012 con catéteres tipo *silk* y *pipeline*. Para la selección del manejo de cada uno se tuvo en cuenta el tamaño, ubicación, forma y número de los aneurismas. Los pacientes firmaron el consentimiento informado, explicándoles el procedimiento, complicaciones y pronóstico. Se realizaron

estudios previos al procedimiento para determinar el tipo de *stent* que se utilizaría y un control posterior al procedimiento para evaluar la eficacia y sus probables complicaciones.

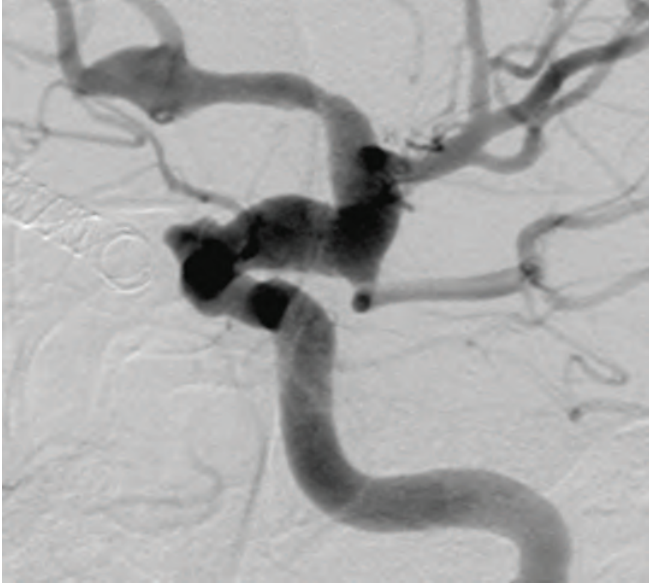
## Resultados

Se evaluaron siete pacientes en el período 2010 a 2012, los cuales cumplían los criterios para manejo con *stent* redireccionador de flujo. El rango de edad fue entre 41 y 78 años, de ellos fueron tres hombres y cuatro mujeres. El redireccionador de flujo que se utilizó con mayor frecuencia fue el tipo *silk*. Se realizó angiografía de control a los seis meses.

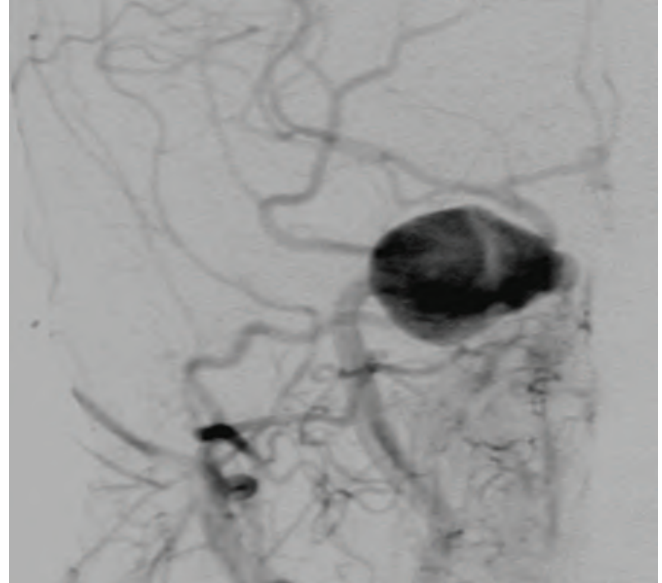
En la angiografía previa al tratamiento se observó que la localización más común fue la arteria carótida interna derecha (45%) (**Figura 1**), luego la carótida izquierda (18%) y sin diferencias en la localización en las arterias vertebrales, basilar, comunicante posterior izquierda y comunicante anterior. La mayoría eran de tamaño grande (54%) (**Figura 2**), seguidos de los gigantes (36%) y en una menor frecuencia los de tamaño pequeño (9%). Las formas de los AI más predominantes fueron las de tipo sacular (91%) y fusiforme (9%) (**Tabla 1 y Figura 3**).

Encontramos que en relación con las complicaciones encontradas en la literatura, la trombosis distal a la implantación del *stent* la presentaron dos pacientes. La de mayor aparición en este estudio después del tratamiento fue cefalea en 42%. Por otra parte, encontramos una no esperada ni descrita en la literatura, la cual se presentó durante el posicionamiento del *stent* dentro del aneurisma, que consistió en una apertura parcial del mismo, lo cual obligo a terminar el procedimiento. (**Tabla 2**).

Un paciente presentó múltiples aneurismas intracraneales anatómicamente complejos y con comorbilidades asociadas, por lo cual fue difícil su abordaje terapéutico conllevando a la muerte, sin embargo se realizaron tratamientos satisfactorios para aneurismas de complicadas características como fue expuesto antes y se adquirieron imágenes durante el tratamiento y su control a los seis meses. (**Figuras 4, 5, 6, 7**)



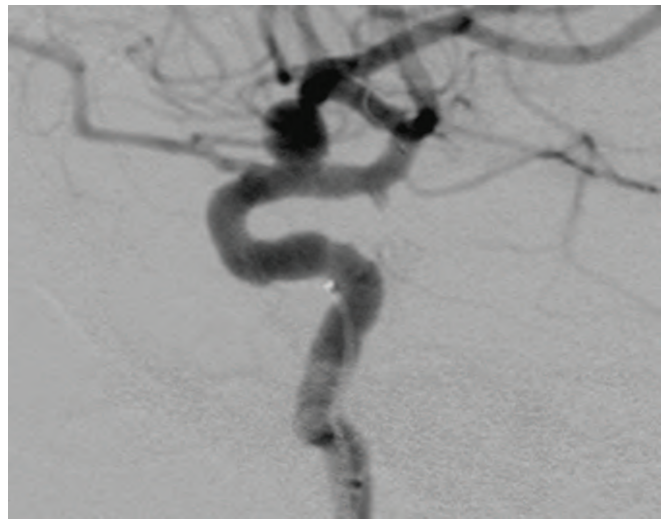
**Figura 1.** Aneurisma fusiforme en arteria carótida interna derecha.



**Figura 2.** Aneurisma gigante en arteria carótida interna, en el segmento supraclinoideo al momento de la emergencia de la arteria oftálmica, previo al tratamiento con *stent* redireccionador de flujo.

**Tabla 1.** Características de los aneurismas

	n	%
<b>Localización</b>		
carótida interna derecha	5	45
carótida interna izquierda	2	18
vertebral derecha	1	9
basilar	1	9
comunicante anterior	1	9
comunicante posterior. Izquierda	1	9
<b>Tamaño</b>		
pequeños	1	9
grandes	6	54
gigantes	4	36
<b>Forma</b>		
sacular	10	91
fusiforme	1	9



**Figura 3.** Aneurisma sacular en la arteria carótida interna derecha, segmento supraclinoideo.

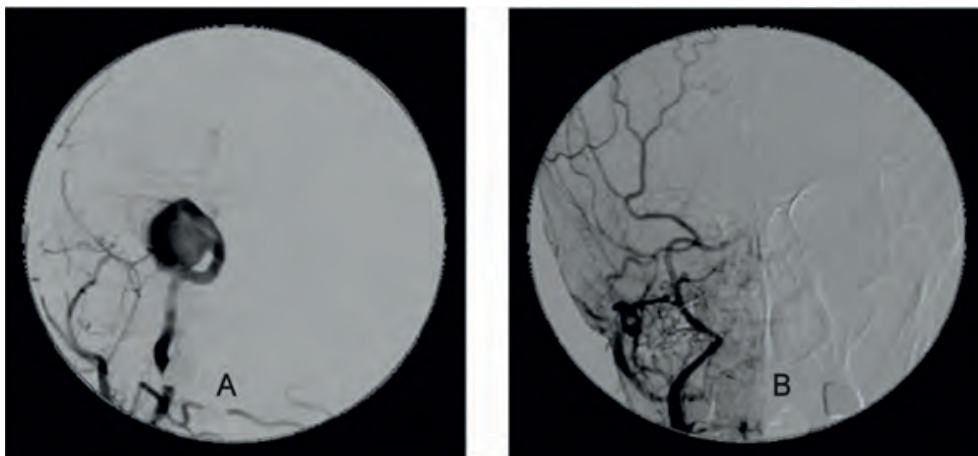
**Tabla 2.** Complicaciones

	n	%
Falla de dispositivo	1	14
Trombosis	2	28
Mortalidad	1	14
Cefalea	3	42

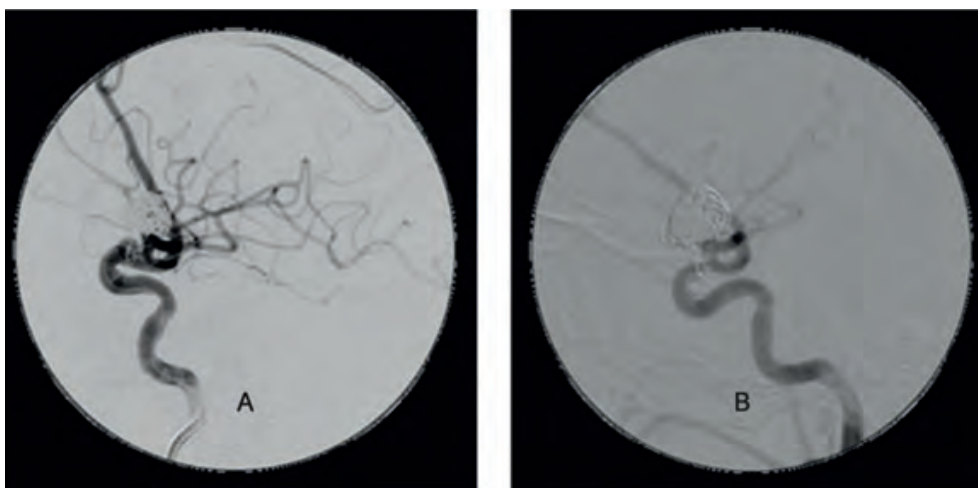
## Discusión

El *stent* redireccionador de flujo es un método de tratamiento innovador y eficaz que ha demostrado menor mortalidad y morbilidad en comparación con el estándar para el manejo de este tipo de aneurismas según la literatura expuesta en los metanálisis y los resultados en nuestro hospital, aunque este procedimiento sigue

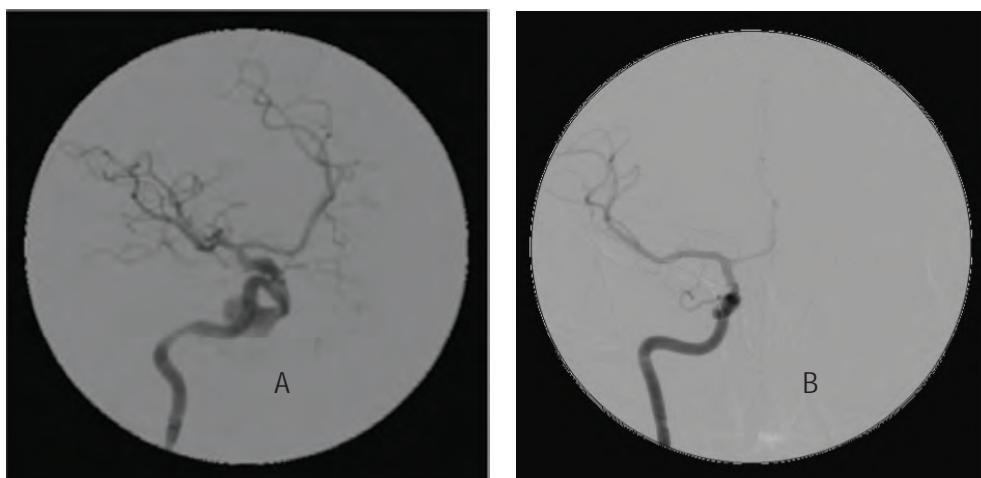




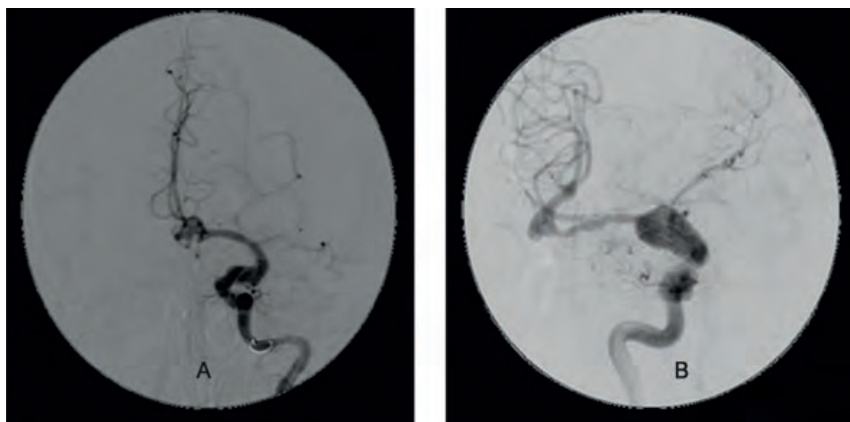
**Figura 4.** **A:** aneurisma sacular gigante en la arteria oftálmica derecha; **B:** control a los seis meses.



**Figura 5.** **A:** aneurisma en la arteria oftálmica con visualización de tratamiento previo con *stent* y *coils*; **B:** control a los seis meses.



**Figura 6.** **A:** aneurismas a nivel de la carótida interna derecha en su segmento supraclinoideo, ambos fueron tratados con el mismo *stent*; **B:** control a los seis meses.



**Figura 7. A:** múltiples aneurismas fusiformes de arteria cerebral media y segmento cavernoso de la arteria carótida interna del lado derecho, y a nivel de la arteria comunicante anterior y el segmento cavernoso del lado izquierdo; **B:** control a los seis meses.

siendo de baja realización debido a la falta de personal entrenado y el alto costo. El protocolo pre y posoperatorio de profilaxis anticoagulante y antiagregante del hospital es similar al utilizado con mayor frecuencia en los diferentes estudios revisados y se observó un porcentaje bajo de complicación trombótica que se asemeja a las tasas revisadas en la literatura, a pesar de no contar con una muestra significativa.

El procedimiento permite por cambios hemodinámicos y endoteliales la disminución del flujo al interior del saco del aneurisma, como se observó en controles angiográficos realizados a los tres meses que demuestran la adecuada técnica. El caso de mortalidad presentado en el estudio confirma la alta comorbilidad dada por la localización anatómica complicada en comparación con el resto de pacientes incluidos. Las complicaciones neurológicas después del tratamiento fueron de baja limitación funcional por no haber presencia de lesión motora o sensitiva.

## Conclusión

La indicación de los *stent* redireccionadores de flujo no se puede establecer aun en forma precisa. En las series publicadas en la literatura fueron usados en especial en los aneurismas grandes y gigantes, los de cuello ancho y los recurrentes. El tratamiento endovascular es altamente eficaz. La seguridad parece ser satisfactoria sobre todo en los aneurismas complejos.

## Referencias

1. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998; 29(1): 251-56.
2. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2000;31:2742-50.
3. Grobelny TJ. Brain aneurysms: epidemiology, treatment options, and Milestones of endovascular treatment evolution. *Dis Mon*. 2011 Oct; 57(10):647-55.
4. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. 1997; 336(1):28.
5. Linn FH, Rinkel GJ, Kassell NF. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996; 27: 625-9.
6. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(7):626-36.
7. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006; 355:928-39.
8. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010; 21:221-33.
9. Haccin-Bey L, Provenzale JM. Current imaging assessment and treatment of intracranial aneurysms. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan; 196(1):32-44.
10. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol*. 2000; 48(1):11.
11. Molyneux AJ, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 360: 1267-74.
12. Pierot L, Spelle L, Vitry F. ATENA investigators. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke*. 2008; 39:2497-504.
13. Sadavisan C, Cesar L, Seong J, Rakian A, Hao Q, Tio FO, et al. An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model. *Stroke*. 2009; 40(2):952-8.
14. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scivano E, Luna HR, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009;4:632-43.
15. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysm trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan; 32(1):34-40.
16. Pierot L. Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: where are we?. *J Neuroradiol*. 2011 Mar; 38(1):40-6.
17. Fiorella D, Hsu D, Woo HH, Tarr RW, Nelson PK. Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: case report. *Neurosurgery*. 2010 Sep;67(3 Suppl Operative):onsE313-4;

## ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Walter Chaves MD\*, Dolly Amador MD\*\*, Jorge Sánchez MD\*\*\*

### Resumen

**Presentamos dos mujeres que consultaron a urgencias por dolor abdominal agudo, iniciado pocas horas después de su llegada a Bogotá DC, asociado con síndrome anémico y hallazgos paraclínicos sugestivos de anemia de células falciformes, que se confirmó con electroforesis de proteínas en la consulta externa. La drepanocitosis, conocida como anemia de células falciformes, es una hemoglobinopatía estructural de causa genética que ocasiona clínica vasoclusiva con isquemia tisular secundaria generadora de crisis de dolor, que se exacerba entre otras razones por cambios de temperatura y de la presión del oxígeno atmosférico. Es importante causa de dolor agudo en pacientes de raza negra que asisten a urgencias al provenir con frecuencia de lugares cálidos.**

*Palabras clave:* drepanocitosis, anemia de células falciformes, hemoglobinopatías, hemoglobina S.

## SICKLE-CELL ANEMIA

### Abstract

**We report the cases of two women who consulted to the emergency department due to abdominal pain that started a few hours after arriving to Bogotá DC, associated with anemic syndrome and laboratory tests findings suggestive of sickle-cell anemia confirmed by protein electrophoresis in the outpatient clinic. Drepanocytosis, or sickle-cell anemia, is an inherited structural hemoglobin disorder manifested by vaso-occlusive crises followed by secondary ischemic tissue injury generating pain crises, which exacerbate, among other reasons, due to changes in temperature and of atmospheric oxygen pressure. It is an important cause of acute pain in the black population who visit the emergency room when arriving most commonly from places at low altitude.**

*Key words:* drepanocytosis, sickle-cell anemia, hemoglobinopathies, hemoglobin S.

---

Fecha recibido: enero 31 de 2014 - Fecha aceptado: junio 26 de 2014

\* Instructor Asociado. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

\*\* Residente I de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

\*\*\* Residente III de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

La anemia de células falciformes es la hemoglobino-patía estructural más frecuente en nuestro medio<sup>1</sup>, sus manifestaciones clínicas son un espectro amplio que incluye fenómenos vasoclusivos en diferentes órganos, ocasionando crisis dolorosas paroxísticas, microinfartos y sus consecuencias. En Colombia la prevalencia no está bien establecida, es mayor en algunos territorios del país, en especial donde predomina la población negra encontrándose hasta 10% de rasgo falciforme en alguno de esos territorios. Teniendo en cuenta la variedad de manifestaciones clínicas, los pacientes son sometidos a múltiples pruebas diagnósticas. Consideramos que una valoración integral por parte del clínico orienta el diagnóstico y manejo temprano de esta entidad. A continuación se presentan dos pacientes de sexo femenino que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital de San José de Bogotá DC en septiembre 2013, consultando por dolor sin comorbilidad previa y con el antecedente de ser visitantes, ambas provenientes de regiones cálidas del país. Se comenta el proceso diagnóstico, tratamiento intrahospitalario y conducta al egreso.

*Reporte del primer caso:* mujer de 23 años de edad, natural y procedente de Valledupar, Cesar, estudiante universitaria, que consultó al servicio de urgencias por cefalea pulsátil generalizada de intensidad 9/10 no irradiada, catalogada como “la peor de su vida”, asociada con fosfenos, náuseas, astenia, adinamia y eventos eméticos de contenido alimentario. Niega antecedentes patológicos previos. Presión arterial de 91/45 mm Hg, frecuencia cardíaca 124 por minuto y respiratoria veinte. Palidez mucocutánea generalizada, escleras con leve tinte icterico, ruidos cardíacos con soplo pansistólico en todos los focos, sin déficit neurológico, el resto del examen físico era normal. Los laboratorios mostraron leucocitos 24.500/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 16.600/mm<sup>3</sup>, linfocitos 5.800/mm<sup>3</sup>, monocitos 2.100/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 5,5 g/dL, hematocrito 15,9%, volumen corpuscular medio 95,5, hemoglobina corpuscular media 34,6 pg/dL, plaquetas 235.000/mm<sup>3</sup> y reticulocitos 18%. A la ecografía abdominal hay esplenomegalia, el TAC cerebral simple reveló imagen hipodensa en la sustancia blanca periventricular adyacente al asta

frontal del ventrículo lateral izquierdo. En la resonancia magnética cerebral se ve área hiperintensa en T2 y flair compatible con isquemia aguda en región frontal izquierda. El angiotac fue negativo para tromboembolismo pulmonar, presentó derrame pleural bilateral de aspecto libre de predominio derecho y atelectasias basales del mismo lado.

Por el lugar de procedencia, el cuadro clínico y la presencia de drepanocitos en el frotis de sangre periférica, se pensó en crisis vasoclusivas secundarias a anemia de células falciformes. Se inició manejo con hidroxíúrea, hidratación vigorosa, morfina y heparina de bajo peso molecular en rango de tromboprolifaxis, con lo cual hubo importante mejoría clínica, sin deterioro hemodinámico. Ante la sospecha de anemia de células falciformes se tomaron muestras para electroforesis de hemoglobina que revelaron Hb A 28,8%, Hb A2 3,1%, Hb C ausente, Hb fetal 3,1 y Hb S 65%, confirmando el diagnóstico de drepanocitosis.

*Reporte del segundo caso:* mujer de 64 años de edad natural de Tumaco procedente de Ibagué (hacia cinco días), con antecedentes de hipotiroidismo en manejo con levotiroxina 100 microgramos día, fibromialgias y esclerodermia, remitida de otra institución para estudio de dolor abdominal desde hacía cinco días, de inicio súbito, intermitente, punzante, de predominio en hipocondrio izquierdo, con intensidad 7/10 asociado con polimialgias y malestar general. Presión arterial de 100/65 mm Hg, frecuencia cardíaca 78 por minuto y respiratoria 16. Presentaba palidez mucocutánea generalizada, hepatoesplenomegalia dolorosa a la palpación y abdomen sin signos de irritación peritoneal. El perfil inmunológico fue negativo, leucocitos 12.900 mm<sup>3</sup>, neutrófilos 5.600 mm<sup>3</sup>, linfocitos 5.700 mm<sup>3</sup>, monocitos 1.300 mm<sup>3</sup>, hemoglobina 11 g/dL hematocrito 34,1%, volumen corpuscular medio 71,5, hemoglobina corpuscular media 32,2 y plaquetas 309.000 mm<sup>3</sup>. El extendido de sangre periférica mostró glóbulos rojos microcíticos hipocrómicos, policromatofilia, eritrocitos nucleados y drepanocitos. Recuento de reticulocitos 4,65%, tiempo de protrombina 10,8 seg. (10,7seg), tiempo parcial de tromboplastina 31,1 segundos, nitrógeno ureico 14 mg/dL, creatinina 0,7 mg/dL, sodio 150, potasio 4,5 mmol/L, cloro 115 mmol/L, calcio

8,9 mg/dL y albumina 3,5 g/dL, LDH 665 u/L, ASAT/TGO 17, TGP ALAT 35 U/L, bilirrubina total 0,7 mg/dL, conjugada 0,3 mg/dL no conjugada 0,4 mg/dL y TSH 0,25 UI/ml. Un TAC abdominal extrahospitalario reveló evidencia de imágenes focales interpretadas como posibles infartos esplénicos.

La paciente presenta una evolución clínica con tendencia a la mejoría tras el inicio de hidroxiúrea y optimización de líquidos endovenosos con hemograma sin cambios, por lo que se decidió egreso hospitalario previa toma de muestra para electroforesis de hemoglobinas con lectura ambulatoria, reportadas como HbA 19,4%, HbA2 6,6%, HbC ausente, HbS 67,8% y Hb fetal 6,2 confirmando el diagnóstico de drepanocitosis.

## Discusión

La anemia de células falciformes se caracteriza por un espectro variable de manifestaciones clínicas, en este caso dos mujeres que consultan por dolor como síntoma cardinal tras el arribo a nuestra ciudad, provenientes de áreas del país localizadas a bajas alturas y temperaturas cálidas.

Es una enfermedad genética, autosómica dominante<sup>1</sup>, conocida como la hemoglobinopatía estructural más frecuente en nuestro medio<sup>2</sup>, ocasionada por una mutación puntual consistente en la sustitución del aminoácido valina (polar) por ácido glutámico (hidrófobo, no polar) en la posición 6 de la cadena beta de hemoglobina sintetizada en el brazo corto del cromosoma 11.<sup>2</sup> La hemoglobina S es la que inicia la explicación de los fenómenos de vasoclusión, pues sus moléculas se polimerizan ante la desoxigenación aumentando la viscosidad del glóbulo rojo, produciendo cambios en la membrana y deformando la célula. Estos tienen mayor dificultad para pasar los pequeños capilares, por lo que son destruidos en forma prematura (hemólisis), produciendo además, oclusión de los vasos sanguíneos (vasooclusión). La supervivencia de los glóbulos rojos con Hb SS es de 10 a 15 días, comparada con los 120 días cuando la hemoglobina es normal. El aumento en la hemoglobina fetal (Hb F) disminuye la polimerización de la Hb S, debido a la afinidad de la Hb F por el oxígeno, lo que reduce la posibilidad de polimerización.

Se puede ser homocigoto para la enfermedad lo que quiere decir que los dos genes son anormales y solo se sintetiza Hb S (90 a 100%) o heterocigoto cuando un gen es normal y el otro anormal, y la concentración de Hb S en el glóbulo rojo varía entre el 20 y 40%.<sup>3</sup> En ambientes de hipoxia (alturas), acidosis, bajas temperaturas o bajas corrientes iónicas, ocurre un proceso de polimerización no covalente de la hemoglobina lo que genera el conocido fenómeno de falciformación, modificación progresiva en la morfología de los hematíes, volviéndolos rígidos, ocasionando fenómenos de vasoclusión, que incluso puede llevar a la muerte.<sup>4</sup> Ser portador del gen es muy diferente a padecer la enfermedad, un paciente homocigoto presenta la enfermedad desde etapas muy tempranas, afectando la calidad de vida con pronóstico reservado a corto plazo.<sup>4</sup> Las manifestaciones clínicas en heterocigotos son menores y más tardías, con una tasa menor de morbilidad por complicaciones de la enfermedad, predominando los procesos infecciosos secundarios a la asplenia funcional que estos pacientes presentan.<sup>5</sup>

El nexa epidemiológico es sin lugar a dudas el factor más importante a la hora del diagnóstico. Se sabe que la mayor incidencia de drepanocitosis se encuentra en la población negra de África Ecuatorial, donde se reconoce la mutación en el 40% de la población.<sup>6</sup> Ser portador del gen (heredar una sola copia) representa protección frente al paludismo, hecho conocido desde hace más de 60 años en la descripción de Haldane de 1949. Desde entonces diferentes estudios lo confirmaron y eso explica la persistencia de polimorfismo genético en nuestra población.<sup>7</sup> Debido al proceso migratorio de estas poblaciones a partir del siglo XV hacia América, se sabe que al menos en Estados Unidos cerca de uno de cada doce afroamericanos poseen el rasgo falciforme y al menos uno de cada 36.000 hispanos.

En Colombia la prevalencia de la enfermedad no está bien establecida, pero en algunas zonas del país se habla hasta de 10%.<sup>8</sup> Conocer los aspectos epidemiológicos aumenta la probabilidad del diagnóstico. Ante la exposición a un ambiente de hipoxia tisular se generan crisis vasooclusivas que llevan a infartos esplénicos y autoesplenismo, los cuales representan una de las manifestaciones más típicas en pacientes heterocigotos.<sup>5</sup>

Son distintos los mecanismos que llevan al proceso de oclusión vascular, se requieren condiciones predisponentes para la ocurrencia de una crisis, un tiempo específico de exposición a factores desencadenantes, la estasis sanguínea, una concentración específica de iones en sangre, predisposición a la adhesión endotelial y por supuesto la Hb S en el interior de los glóbulos rojos. Muchas veces las crisis de oclusión pueden ser tan severas que ocasionan isquemia o incluso necrosis en el área distal a la oclusión, lo cual genera estímulos dolorosos y se convierte en la causa del cuadro abdominal agudo. La mayor complicación es el choque hipovolémico.<sup>9</sup>

Una de las principales causas de muerte en pacientes con la enfermedad de células falciformes corresponde a accidentes cerebrovasculares, con una tasa hasta de 0,76 % en menores de 20 años, al menos 300 veces mayor que en pacientes sin anemia de células falciformes.<sup>4</sup> Si bien es cierto que dentro de la definición de ACV no siempre se incluyen los infartos silentes y depende de la publicación que se revise, cualquier evento neurológico agudo secundario a una oclusión o hemorragia que resulta en un evento isquémico asociado con síntomas neurológicos, corresponde a un cuadro de ACV.<sup>10</sup>

Las complicaciones pulmonares representan la mayor causa de muerte y de hospitalizaciones.<sup>11</sup> El principal diagnóstico a tener en cuenta en un paciente con antecedente de anemia de células falciformes y dolor torácico, debe corresponder al síndrome torácico agudo, pues requiere UCI con soporte ventilatorio, inotrópico, vasoactivo y muerte en el 25 % de los casos.<sup>4</sup> El síndrome torácico agudo se define como un nuevo cambio o hallazgo en la radiografía de tórax acompañado de fiebre o síntomas respiratorios, que una vez sospechado exige tratamiento inmediato para prevenir el deterioro clínico y la muerte.<sup>12</sup> El manejo sintomático en la mayoría de los casos como la hidratación endovenosa óptima, oxígeno e hidroxiúrea, suelen ser la solución.<sup>13</sup> No obstante es importante antes de iniciar el tratamiento considerar los diagnósticos diferenciales, como embolismo pulmonar, infecciones, síndrome coronario agudo y enfermedad crónica pulmonar.<sup>14,15</sup>

El tratamiento es multidisciplinario, comenzando con la educación del paciente acerca de la condición genética de su enfermedad, de la prevención de las complicaciones y por supuesto del manejo de las mismas.<sup>16</sup> La vacunación frente a organismos capsulados es la piedra angular de la prevención de infecciones (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo B y virus de la hepatitis B).

La terapia más empleada incluye el manejo con líquidos endovenosos y oxígeno. La hidroxiúrea es el medicamento más estudiado demostrando disminución en las tasas de mortalidad y de hospitalizaciones, e incremento de la supervivencia.<sup>17</sup> Si bien su mecanismo de acción aún no está bien establecido<sup>18</sup>, se incluyen su capacidad para inhibir la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular, la activación del gen de hemoglobina fetal llevando a disminución en la polimerización de la Hb S y aumento de la sobrevivencia del glóbulo rojo con disminución de las crisis vasoclusivas. Se ha encontrado relación con la disminución en la expresión de los neutrófilos y por lo tanto de la liberación de factores quimiotácticos y de los mecanismos proinflamatorios que conlleva su expresión, menor interacción entre la célula endotelial y los glóbulos rojos, mejorando la hidratación de los mismos y por lo tanto su deformabilidad.<sup>19</sup> En el 40% de los pacientes que no responden o presentan falla orgánica progresiva con la hidroxiúrea, se deben utilizar otras opciones terapéuticas. Alternativas a la hidroxiúrea son el trasplante de médula ósea y la terapia de transfusión, que disminuyen la morbimortalidad y representan la primera línea en un grupo limitado de personas incluidos los pacientes que no responden al manejo óptimo con hidroxiúrea.<sup>20</sup> El único tratamiento curativo de la anemia de células falciformes hoy en día es el trasplante alogénico de médula ósea de donante familiar histocompatible. Los resultados en las series publicados tanto en Europa como en Estados Unidos muestran que el 85 % sobreviven curados de su enfermedad. Cerca del 10 % fallecen de complicaciones y 5% presentan un fracaso de implante y reconstitución autóloga.<sup>21</sup>

Las indicaciones actuales para el trasplante de médula ósea son bastante claras y específicas, incluyen el haber presentado complicaciones importantes frecuentes,

eventos cerebrovasculares y además contar con un hermano donante sano. Menos de 30 % de las personas con enfermedad de células falciformes tienen donantes hermanos compatibles lo que restringe esta opción curativa a pocos pacientes, por lo que el uso de donantes alternativos es un área activa de investigación.<sup>22, 23</sup>

## Referencias

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
2. Bender MA, Hobbs W. Sick cell disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al. *GeneReviews™* [monografía en Internet]. Washington, Seattle; 1993-2014 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>
3. Denis M. Sick cell anemia. In: Miller LP, editor. *Blood diseases of infancy and childhood*. 7th ed. St. Louis, Toronto: Mosby; 1995. p. 415.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sick cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44.
5. Lane PA, O'Connell JL, Lear JL, Rogers ZR, Woods GM, Hassell KL, et al. Functional asplenia in hemoglobin SC disease. *Blood*. 1995;85(8):2238-44.
6. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sick cell trait: a brief narrative review. *Am J Med*. 2009;122(6):507-12.
7. Gong L, Parikh S, Rosenthal PJ, Greenhouse B. Biochemical and immunological mechanisms by which sick cell trait protects against malaria. *Malar J*. 2013;12(1):317.
8. Durán CL, Morales OL, Echeverri SJ, Isaza M. Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia. *Biomedica*. 2012;32(1):103-11.
9. Solanki DL, Kletter GG, Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sick cell disease. *Am J Med*. 1986;80(5):985-90.
10. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sick cell disease. *Am J Med*. 1978;65(3):461-71.
11. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sick cell anemia. A need for increased recognition, treatment, and research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2016-9.
12. Ballas SK, Loeff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sick cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(1):6-13.
13. Nagalla S, Ballas SK. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sick cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD003426.
14. Vichinsky E, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A, et al. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sick cell anemia. *Blood*. 1994;83(11):3107-12.
15. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sick cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1855-65.
16. National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute. The management of sick cell disease [monografía en Internet]. Washington: The Institute; 2004 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickcell/sc\\_mngt.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickcell/sc_mngt.pdf)
17. Davies S, Olujuhongbe A. Hydroxyurea for sick cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD002202.
18. Segal JB, Strouse JJ, Beach MC, et al. Hydroxyurea for the treatment of sick cell disease [monografía en Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2008 [citado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK38503/>
19. Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sick cell disease. *Br J Haematol*. 2003;120(2):177-86.
20. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sick cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1362-9.
21. Ortega Aramburu JJ. [Sick cell anemia: an emerging disease in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(2):93-4.
22. Wilson RE, Krishnamurti L, Kamat D. Management of sick cell disease in primary care. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(9):753-61.
23. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, Cairo MS, Bhatia M, Kurtzberg J, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sick cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(9):1375-82.



# GONADOBLASTOMA BILATERAL EN DISGENESIA GONADAL PURA O SINDROME DE SWYER

Cristian J. Pérez MD\*, Vanessa Blanco\*\*, Andrés Rodríguez\*\*, José Fernando Polo MD\*\*\*

## Resumen

La disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer es un trastorno genético de los cromosomas sexuales caracterizado por ser pacientes de fenotipo femenino pero con genotipo XY, ausencia de tejido gonadal funcional que impide la formación de la hormona antimülleriana y formación normal de estructuras derivadas del conducto de Müller. Esto puede darse por mutaciones de diferentes genes como el SRY del cromosoma Y, importante en el proceso de determinación sexual o como el SOX-9 y el WT-1, claves en la producción de proteínas que intervienen en el mismo proceso. Cursa con *gónadas acintadas*, estructuras ambiguas que predisponen a neoplasias como disgerminomas y gonadoblastomas. Se recomienda gonadectomía bilateral como se muestra en una paciente de 16 años con fenotipo femenino y genotipo 46XY.

**Palabras clave:** gonadoblastoma; neoplasias de células germinales y embrionarias, gonadoblastoma; síndrome de Swyer.

## BILATERAL GONADOBLASTOMA IN PURE GONAD DYSGENESIS OR SWYER SYNDROME

### Abstract

Pure gonad dysgenesis or Swyer syndrome is a genetic sex chromosome disorder characterized by a person with female phenotype and XY karyotype, absence of functional gonadal tissue with no production of anti-Müllerian hormone and normal formation of Müllerian duct derivatives. It may result from mutation of various genes such as the SRY gene of the Y chromosome, having an important role in the process of sex determination, or the sox-9 and the WT-1 genes, key in the production of proteins intervening in the same process. It manifests with *streak gonads*, ambiguous structures which increase the risk of tumors such as dysgerminoma and gonadoblastoma. Bilateral gonadectomy is advised, as reported in a 16 year-old patient having a female phenotype and 46XY karyotype.

**Key words:** gonadoblastoma; embryonic germ cell tumors, gonadoblastoma; Swyer Syndrome

Fecha recibido: mayo 5 de 2014 - Fecha aceptado: junio 24 de 2014

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

\*\* Estudiante de medicina de XII semestre. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

\*\*\* Médico Patólogo Coordinador del servicio de Patología del Hospital Infantil Universitario de San José. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.



## Introducción

La disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer es un trastorno de diferenciación sexual que cursa con un cuadro típico de pacientes que desde el nacimiento se ven del género femenino y como tal se desarrollan durante toda su vida, incluso pueden tener órganos sexuales internos femeninos pero por lo general hipoplásicos, por lo que desarrollan un cuadro de amenorrea primaria, la cual se consolida como la causa de consulta médica más frecuente.

Ocurre en 10 a 20% de los casos por una delección en el gen SRY, mientras que en el restante 80 a 90% el gen SRY es normal y el defecto se encuentra en otros factores determinantes del testículo como el SOX-9 y el WT-1<sup>1</sup> lo que conduce a ovarios con involución prematura ocasionando vestigios gonadales no funcionales y compuestos por tejido fibroso, conocidos como gónadas acintadas o *streak gonads*, los cuales tienen una alta incidencia de neoplasias como es el caso de los gonadoblastomas.

Esta neoplasia es una rara lesión compuesta por una combinación de células germinales y de los cordones sexuales que se presenta en gónadas anormales como son las acintadas, las indeterminadas y los testículos disgenéticos con un riesgo de aparición calculado en cerca de 30%.<sup>2-4</sup> Es un tumor poco invasivo y por lo general de pronóstico excelente, pero puede convertirse en disgerminoma (50%), tumor de seno endodérmico (20%), teratoma inmaduro (20%), carcinoma embrionario y rara vez coriocarcinoma<sup>4</sup>, que por ser invasivos es indispensable la extracción de estas estructuras poco definidas, poco tiempo después del diagnóstico de este síndrome.

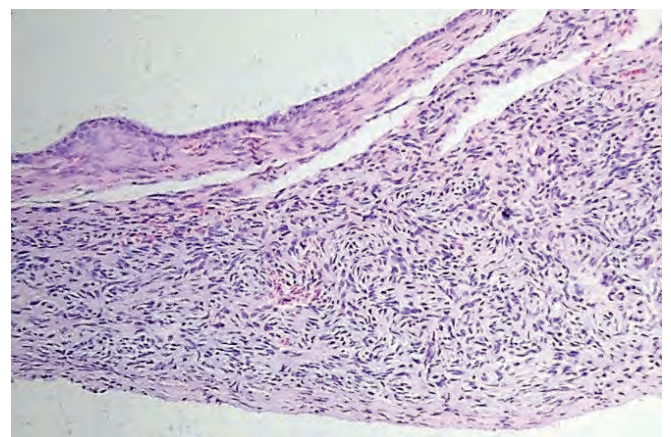
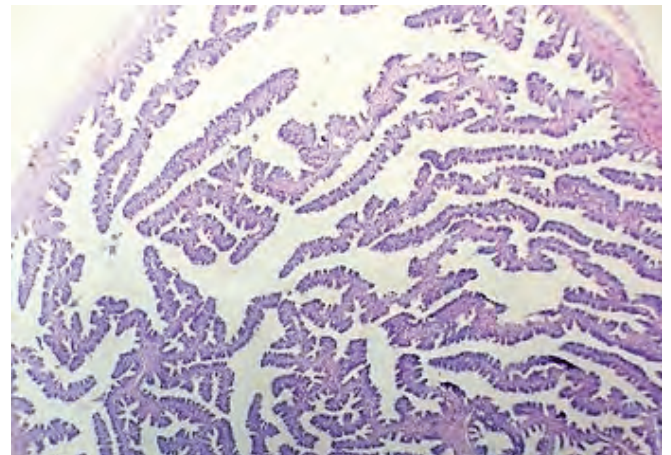
## Reporte de caso

Mujer de 16 años de edad que consulta por amenorrea primaria. Al examen físico se observan órganos sexuales externos de fenotipo femenino, con hipoplasia mamaria, sin crecimiento de vello axilar y púbico escaso, por lo cual se solicita un perfil hormonal que muestra FSH de 142 mUI/ml, LH 28 mUI/ml, prolactina 21.5 ng/ml, estradiol 5.0 pg/ml, testosterona total

37.6 ng/dl, DHEAS 208 ug/dl, cariotipo 46XY y con estudios radiológicos complementarios se considera candidata para resección gonadal por laparoscopia e instaurar tratamiento con estrógenos conjugados y calcitriol.

Durante la exploración quirúrgica se halla útero hipoplásico, gónadas bilaterales, la izquierda con cordón espermático en todo el trayecto sin entrar al canal inguinal y la derecha con cordón espermático solo en base con trayecto corto. Fueron resecadas y enviadas a patología.

El estudio microscópico evidencia la presencia de trompas uterinas, estroma ovárico (**Figura 1**) y una lesión tumoral compuesta por nidos de células gigantes con citoplasma claro, amplio y núcleo hiper cromático.

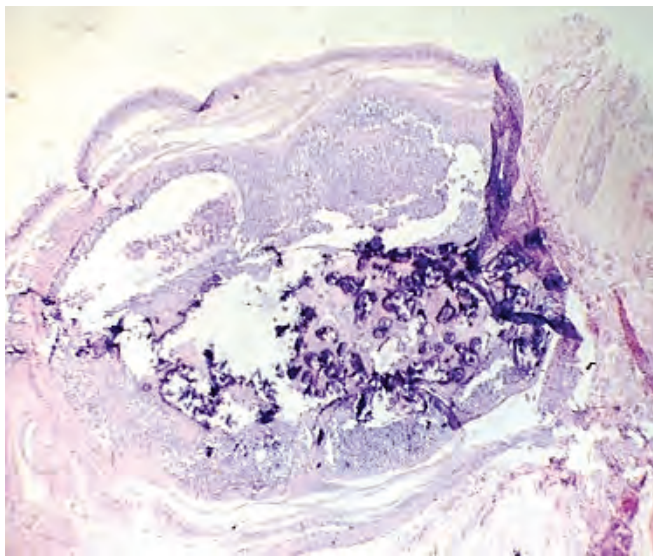


**Figura 1.** A: pared y luz de trompa uterina, este corte corresponde a una de las estructuras que fueron identificadas como cordón espermático en los hallazgos intraoperatorios. B: estroma ovárico, correspondiente a cortes de las gónadas.

tico, entremezclados con células de Sertoli y de la granulosa inmaduras, las cuales rodean espacios llenos de material eosinófilo de membrana basal; todos estos elementos se encuentran dispuestos dentro de un estroma luteinizado con células de Leydig. Además se reconocen dentro de las lesiones áreas de calcificación distrófica (**Figuras 2 y 3**). Se realizan estudios de inmunohistoquímica con OCT 3-4 y PLAP los cuales son reactivos en el componente tumoral germinal, calretinina reactiva en las células luteinizadas del estroma y en células mesoteliales y receptores de estrógenos y progesterona en estructuras epiteliales acompañantes dentro del estroma (**Figura 4**). La técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) en una muestra de sangre demostró hibridación de la sonda SRY para el cromosoma Y con fenotipo femenino.

## Discusión

El síndrome de Swyer es poco común con una incidencia de 1/150.000 sin que se haya reportado en Colombia. Es importante conocerlo para diagnosticarlo en casos futuros, debido a la asociación con el gonadoblastoma cuya prevalencia exacta se desconoce. Ocurre más en la segunda década de la vida y debuta con un cuadro de amenorrea primaria y anomalías en el desarrollo de los genitales, en donde el 80%

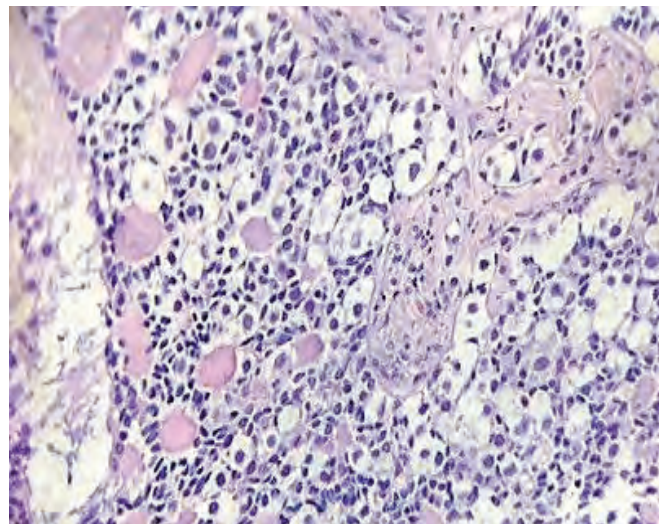


**Figura 2.** Microfotografía con bajo aumento (4x) en donde se observa completa la lesión de una de las gónadas, con calcificaciones.

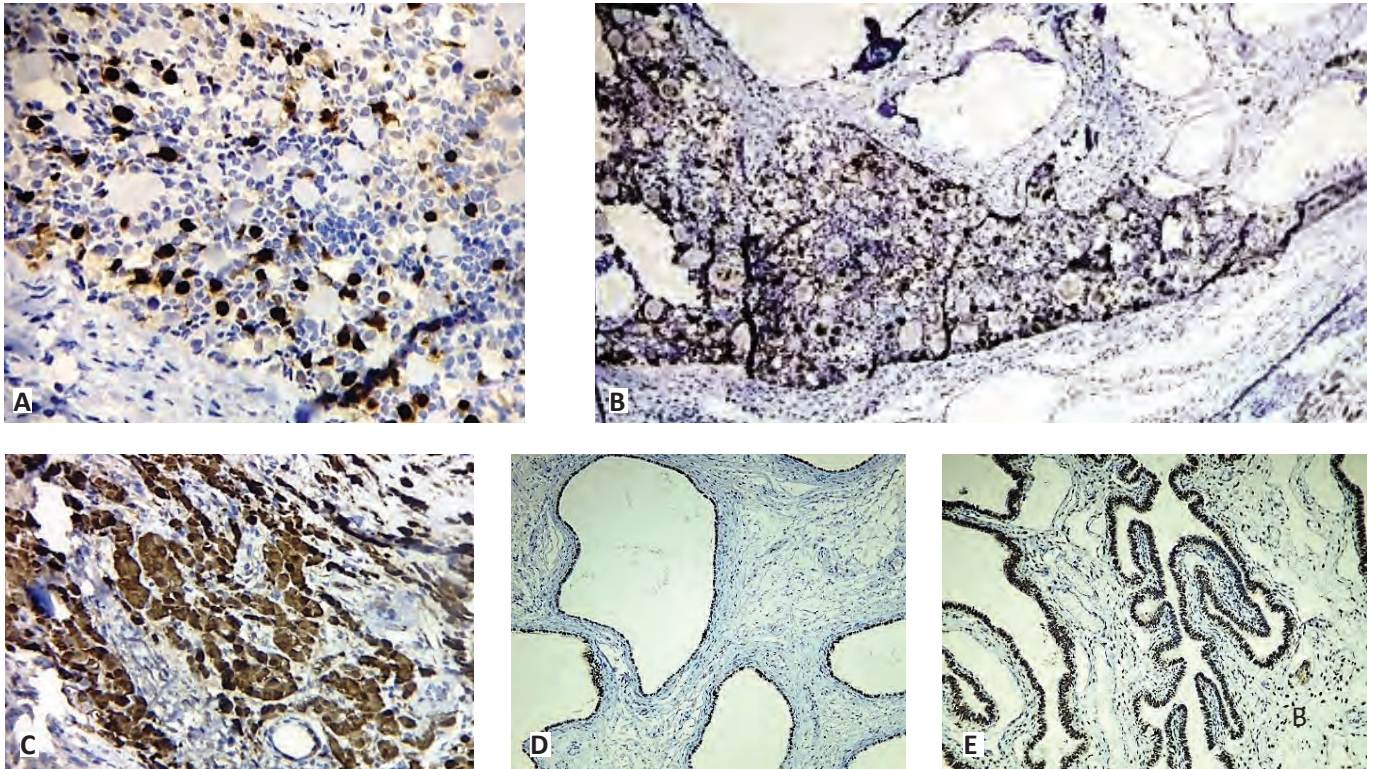
de los pacientes poseen fenotipo femenino y el 20% restante masculino con alteraciones tales como criptorquidia, hipospadias y órganos sexuales femeninos internos. Los pacientes con fenotipo femenino presentan desarrollo anormal de los genitales con hipoplasia mamaria.<sup>3,5</sup>

El gonadoblastoma es bilateral en más del 40% de los casos y su tamaño va desde microscópico hasta 8 cm de diámetro mayor y aunque los genitales externos de quienes tienen fenotipo femenino puedan ser normales, los órganos internos en la mayoría de los casos suelen presentar útero hipoplásico y trompas uterinas malformadas; se asocian con disgerminoma y el 8% con otros tumores de células germinales como coriocarcinoma, carcinoma embrionario o teratomas.<sup>5</sup>

Al microscopio se caracterizan por la presencia de células germinales primitivas con estromales de los cordones sexuales que se asemejan por la morfología y la inmunohistoquímica a las células de Sertoli y de la granulosa inmaduras. Se disponen en nidos rodeadas por estroma de tejido conectivo. Las germinales son grandes y redondas con citoplasma pálido y núcleo redondo con un prominente nucléolo; el inmunofenotipo representado por CD117(+) y OCT-4(+) corresponden a sus características germinales. Las células de los



**Figura 3.** Microfotografía con alto aumento en donde se observan los nidos de células germinales y de los cordones sexuales, algunos rodeando material eosinófilo de membrana basal.



**Figura 4.** A y B: OCT 3-4 y PLAP reactivos en el componente tumoral germinal, C: Calretinina reactiva en las células luteinizadas del estroma, D y E: Receptores de estrógenos y progesterona en estructuras epiteliales acompañantes dentro del estroma y en el epitelio de la trompa de Falopio.

cordones sexuales son reactivas para inhibina. Hay frecuentes estructuras hialinizadas y calcificaciones. El material hialino reacciona con anticuerpos antilaminina, que indica el depósito de membrana basal.<sup>6,7</sup>

La presentación clínica, los hallazgos intraoperatorios y los estudios anatomopatológicos y de genética en este caso, corresponden a un síndrome de Swyer asociado con gonadoblastoma, que tuvo presentación bilateral sin ningún otro tumor asociado, siendo su pronóstico excelente.

## Referencias

1. Michala L, Goswami D, Creighton S, Conway G. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG*. 2008; 115:737-41.
2. Deligdisch L, Richards CJ, Reiniak VJ. Pure gonadal dysgenesis and gonadal tumors: report of three cases and review of literatura. *Mt Sinai J Med*. 1988; 55: 313-17.
3. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer*. 1970; 25:1340-56.
4. Piña Napal JC, Vázquez Drake CT, Granda Ibarra H, Suardiá Martínez B. Caracterización molecular de dos pacientes 46 xy, fenotipo femenino. Síndrome de Swyer. *Arch méd Camagüey*. 2004;8(3).
5. Protzel A, Zegarra P, Rojas R. Disgenesia gonadal pura XY o Síndrome de Swyer: "dos caras de la moneda". *Rev Per Ginecol Obstet*. 2005; 52(2):110-3.
6. Talerman A, Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of gonadal neoplasms composed of germ cells and sexcord derivatives. *Int J GynecolPathol*. 2007; 26:313
7. Roth LM, Eglén DE. Gonadoblastoma. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Int J GynecolPathol*. 1989; 8:72-81.

Reseña histórica

# SIR WILLIAM OSLER, UN PARADIGMA PARA MÉDICOS Y ESTUDIANTES

*Dime cómo es tu patología  
y te dire cómo es tu medicina*

Sergio Iván Latorre Alfonso\*



Tomado de Wikipedia, la enciclopedia libre. [http://es.wikipedia.org/wiki/William\\_Osler](http://es.wikipedia.org/wiki/William_Osler)

William Osler es sin duda uno de los personajes más influyentes, distinguidos y estimados en la historia de la medicina, influencia que abarca no solo el campo clínico sino el humanístico, ético, filosófico, pedagógico, científico y social, permaneciendo como una gran figura de la medicina moderna.<sup>1,2</sup>

## Infancia y juventud

William Osler nació en Bond Head, una pequeña aldea a 40 millas de Ontario, Canadá el 12 de julio de 1849;

fue el octavo hijo de Ellen Free Pickton y el reverendo Featherstone Lake Osler, ambos nacidos en Gales (Wales) y este último pastor de la iglesia anglicana.<sup>3</sup>

Decidieron llamarlo William en honor al príncipe William III, ya que cuando el pequeño Willie nació se celebraba el aniversario en que las fuerzas de William III derrotaron a las de James II en Irlanda, dándole una importante victoria a la causa protestante.<sup>2</sup> La infancia de Osler estuvo enmarcada de buenas bases éticas y un gran amor por el estudio. A los 15 años conoció a quien se convertiría en uno de sus mentores, el reverendo William Arthur Johnson, director de la escuela episcopal de Weston y quien lo guiaría por el camino del saber, el amor a la literatura y las ciencias biológicas.<sup>4</sup> Johnson poseía una gran virtud: la observación, virtud que caracterizaría a Osler años después.

## Escuela de medicina, viajes a Europa y profesorado en McGill

Osler entró en el Trinity College en el otoño de 1867 con el deseo de convertirse en clérigo como su padre. Pasó el primer año en el curso de artes, para luego cambiarse a la escuela de medicina de Toronto donde conoció a su segundo mentor, James Bovell, quien poseía lo que para el joven estudiante sería una pasión años después, libros. El doctor Bovell tenía una biblioteca excelente con todos los clásicos de la literatura y un microscopio, doble influencia que promovió en el joven Osler el interés por el estudio de la historia de la medicina y la patología. Osler lee el libro “Cómo trabajar con el microscopio” de Lionel Beale, considerado el padre de la patología clínica inglesa, dicho

Fecha recibido: julio 3 de 2014 - Fecha aceptado: julio 24 de 2014

\* Estudiante X semestre. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

libro marcó un antes y un después en la concepción profesional del joven estudiante.<sup>5</sup> A los 19 años realizó su primera publicación en la extinta revista de ciencia llamada *Hardwicke's Science-Gossip* acerca de los microorganismos observados al microscopio en una muestra de agua de río. Mientras estudió en la escuela de medicina de Toronto, Osler publicó 30 artículos de ciencias naturales y patología comparativa.<sup>6</sup>

Después de estudiar dos años en Toronto se traslada en 1870 a la Universidad de McGill en Montreal, distinguiéndose como estudiante responsable y dedicado. Un compañero que vivió con Osler hacia finales de 1870, Edward Rogers, escribió lo organizado y disciplinado que su compañero de habitación era, estudiaba hasta las diez de la noche, luego leía temas que no tenían que ver con medicina por una hora, para dormirse a las once.<sup>3</sup> Fue en McGill donde conocería al tercero de sus mentores, el doctor Palmer Howard, apasionado por la medicina y la microscopía.<sup>1</sup>

Con 22 años Osler pasaba la mayor parte de su tiempo en el Hospital General de Montreal donde estableció una valiosa amistad con el Dr. Howard. Fue allí donde se forjaron gran número de publicaciones como la autopsia realizada a un paciente con angina de Ludwig, nefritis supurativa y fisura anal entre otros trabajos publicados en el *Canada Medical Journal*.<sup>4</sup> Antes de graduarse, Osler contemplaba la posibilidad de especializarse en oftalmología pero el Dr. Howard le hizo cambiar de parecer, aconsejándole que se dedicara a aprender todo lo que pudiera de medicina general.<sup>7</sup>

Osler consiguió en 1872 el grado de doctor en medicina y master en cirugía, y dado que para la época no era formal el estudio de posgrados en Canadá ni en Estados Unidos, decide viajar a Europa para completar sus conocimientos en Londres, dedicado a la oftalmología y la fisiología en forma simultánea. Allí, en el University College Hospital junto a Sir John Burdon-Sanderson realizó sus primeras observaciones acerca de lo que Osler denominó “el tercer corpúsculo de la sangre” refiriéndose a las plaquetas.<sup>6</sup> En 1873 viaja a lo que era el centro de la medicina clínica y científica de la época, Alemania y Austria, conociendo y trabajando de la mano con personalidades de la medicina como

Rudolf Virchow en Berlín, patólogo y político alemán que influyó de manera notable en Osler, Hermann Wiederhoffer con quien estudió pediatría, Ferdinand Hebra el dermatólogo más famoso de la época y Adam Politzer uno de los pioneros y fundadores de la otología. Así mismo recibió enseñanza de médicos como Jean-Martin Charcot, Carl Freiherr von Rokitansky, Josef Skoda y Ludwig Traube.<sup>4</sup> Tras este viaje, Osler reconoció que la patología era la base de toda instrucción verdadera en la práctica médica.<sup>6</sup>

Regresa a Canadá en 1874 donde ejercería la medicina. A los 25 años, ingresa a la Universidad de McGill en calidad de profesor. Allí gracias a su experiencia en Europa establece lo que se denominó la *medico-surgical society*, es decir la correlación clínico-patológica motivado por lo que esto le imprimía a la enseñanza. Realizó más de mil autopsias entre 1874 y 1884, que sumado a los conocimientos en histopatología hacían de Osler una persona con las bases científicas necesarias para entender la historia natural de las enfermedades y la relevancia de la correlación clínico-patológica.<sup>5</sup>

Realizó varias investigaciones sobre neumoconiosis, hígado sífilítico, perforaciones intestinales, aneurismas y tumores, publicando varios artículos en el *Practical Pathological Demonstrations in the Montreal General Hospital* como también en el *Canada Medical* y en el *Surgical Journal* sobre casos de anemia perniciosa, endocarditis, corea reumática, meningitis tuberculosa, empiema y coleditiásis. Estableció el primer curso de microscopía clínica y el primer laboratorio de fisiología en la Universidad de McGill.<sup>2</sup> Hacia 1870 Osler se siente motivado por el estudio de una de las áreas que más ignoraba (incluso aún) el hombre, el cerebro; en 1879 realiza una conferencia denominada “*The Medical Anatomy of the Brain*” donde describió alrededor de 25 especímenes producto de enfermedades neurológicas como los procesos neoplásicos, los ataques cerebrovasculares y la esclerosis múltiple.<sup>4</sup>

En 1881 viaja a Europa para participar en el séptimo Congreso Internacional en Londres, al que asistieron grandes hombres de la medicina como Louis Pasteur, James Paget, Moritz Kaposi, Thomas Huxley y Robert

Koch entre otros. Este fue un evento que marcó un antes y después en la medicina, ya que en él surgió el concepto de los microorganismos como agentes causales de enfermedad, de manera que la medicina evolucionó hacia la causalidad.

En sus años en McGill, Osler llegó a ser un profesional integral debido a su eterno interés por el saber, el desarrollo, la enseñanza de la medicina y el noble acto de servir a los enfermos, sin dejar de lado el hecho de haber trabajado de la mano con las grandes mentes de la medicina del siglo XIX, convirtiéndolo en un excelente médico y un gran ser humano.<sup>4</sup>

## Pennsylvania

En 1884 le ofrecen ejercer como jefe de medicina clínica en la escuela de medicina de la Universidad de Pennsylvania, la más prestigiosa de los Estados Unidos en la segunda mitad del siglo XIX. En principio Osler fue recibido con frialdad, pero gracias a su conocimiento, experticia y calidad humana se ganó muy rápido el cariño y el aprecio de sus colegas, estudiantes y pacientes.

Durante los cinco años que permaneció en Pennsylvania se afianzó como maestro, impartiendo la enseñanza a la cabecera del paciente, trabajó en 410 casos de corea; así mismo prestó especial relevancia a la valvulitis mitral y la endocarditis bacteriana subaguda, dando a conocer sus avances a través de sus publicaciones. Fue uno de los primeros médicos invitados a Europa por la *Royal College of Physicians* para una conferencia sobre endocarditis bacteriana. Así Osler fue pionero en el establecimiento de un enfoque científico hacia el cuidado del paciente.<sup>8</sup> Pero no todo fueron buenas noticias, al parecer tenía como rival al famoso doctor William Pepper, profesor y rector de la Universidad de Pennsylvania, lo que sin duda tuvo alguna influencia en la decisión de marcharse.<sup>4</sup>

## Baltimore y el hospital Johns Hopkins

Salir de la universidad de McGill fue una decisión difícil para Osler, no así la de trasladarse de Pennsylvania

a Baltimore, probablemente por la difícil relación que mantuvo con algunos de sus colegas. El Dr. Jonh Shaw Billing fue quien propuso a Osler la posibilidad de mudarse a Baltimore; Billing tenía en mente organizar una escuela de medicina con énfasis en la investigación, idea que sedujo a Osler.

La escuela de medicina y el hospital Johns Hopkins comenzó a operar desde 1873 y fue gracias al financista de quien lleva nombre la universidad y el hospital, que estos se concibieron, ya que donó \$3.5 millones de dólares para su construcción y adecuación, marcando el inicio de la nueva era de la medicina en Estados Unidos.<sup>9</sup> Osler ingresó a trabajar en septiembre de 1888 y además de él, el Dr. Billing junto con el Dr. Daniel Gilman estaban incorporando varios médicos, entre los que se contaban Willliam H. Welch que sería el primero en los Estados Unidos en organizar un laboratorio de patología y Newel Martín fisiólogo inglés condiscípulo de T.H. Huxley. Después reclutarían a William S. Halsted cirujano estadounidense y Howard A. Kelly cirujano y endoscopista de Filadelfia. Así la escuela de medicina, el moderno hospital Johns Hopkins y estos grandiosos médicos empezaron a irradiar la influencia que Filadelfia aportó a la formación médica y con entrega, pasión y amor organizaron una sociedad médica, un club de historia y dos revistas que eran el órgano de distribución de sus conocimientos al mundo.<sup>4</sup> Fueron los así llamados “*The big four*” William Osler médico internista, William Henry Welch patólogo, Howard A. Kelly ginecólogo y William Stewart Halstead cirujano, quienes guiaron al hospital y la escuela de medicina de Johns Hopkins por el camino de la grandeza médica.<sup>10</sup>

Antes de la “revolución académica” encabezada por Osler, la educación en las escuelas de medicina de los Estados Unidos era de dos años dedicados a los libros y a los salones de clase, con poco contacto con los pacientes. Fue en el hospital Johns Hopkins donde se dio un vuelco al currículo académico, asignando mayor importancia a las rotaciones clínicas.<sup>11</sup> Para Osler era imprescindible que el estudiante tuviera el mayor contacto posible con el paciente y así lo plasmó en una de sus más nombradas frases: *El método natural para enseñar al estudiante empieza con el paciente, continúa con el paciente y termina con el paciente,*

usando libros y lecturas como herramientas, como medio para un fin. Enseñaba medicina a la cabecera del paciente, método que observó en varios de los médicos que conoció en Europa como Ferdinand Ritter von Hebra y Moritz Kaposi entre otros.<sup>12</sup> Mientras escuchaba la historia clínica leída por un estudiante hacía comentarios precisos e infalibles acerca de la condición del paciente, luego realizaba un examen físico meticuloso, instruía a los estudiantes y le explicaba al paciente. Osler instaba a sus alumnos a ser muy observadores, creía que algo esencial para practicar el arte de la medicina está en la observación. La originalidad de Osler como profesor de medicina era puesta en práctica con los estudiantes que se enfrentaban por primera vez a un paciente; les decía: “No toquen al paciente, primero analicen qué ven, cultiven los poderes de la observación”. Escogía a un estudiante al azar y juntos, maestro y alumno, intentaban extraer todo lo que les fuera posible del estado del paciente solo con la observación, empleando el método de Zadig, el cual se fundamenta en que la atención de forma sistemática a los pequeños detalles producto de una observación precisa más un razonamiento cuidadoso, resultan en un conocimiento sólido.<sup>13</sup>

La escuela de medicina de la Universidad Johns Hopkins se convertiría con el paso de los años en una de las más prestigiosas de América, eran muy rigurosos con la admisión de nuevos estudiantes a quienes les exigían tener un título universitario de cuatro años, incluyendo dos de entrenamiento premédico en biología, química, física y además que supieran leer en francés y alemán. También fue en el Johns Hopkins donde se dió inicio a la jerarquización que se conoce hoy en día de estudiante, interno, residente e instructor convirtiéndose así en el primer hospital universitario de Estados Unidos.<sup>2</sup>

### *The Principles and Practice of Medicine*

El Dr. Granger, representante de Appleton, viajó a Baltimore desde la ciudad de Nueva York para proponerle al médico canadiense que escribiera un tratado de medicina, pero Osler creía que un hombre con 40 años estaba mejor preparado para otras cosas que para escri-

bir un libro de medicina, sin embargo aceptó, diciendo después “Negociamos por algunas semanas acerca de los términos y finalmente, vendiendo mi cerebro al diablo, firmé el contrato”. No sería la primera vez que Osler escribiría literatura médica, tenía numerosas publicaciones en reconocidas revistas, además, había contribuido con algunos capítulos de otros libros de medicina en Estados Unidos como en “*Pepper’s System of Practical Medicine*” y “*Keating’s Cyclopaedia for the Diseases of Children*” experticia que sin duda se reflejaría en su libro.<sup>14</sup>

*Los principios y práctica de la medicina*, la obra magna de William Osler vio la luz en 1892 gracias a la disciplina, persistencia y organización que le imprimió durante los dos años que tardó en escribirlo; parece casi imposible que la vida que lleva un médico le permita escribir un libro en tan poco tiempo, pero Osler tuvo bastante espacio para leer y escribir ya que la escuela de medicina aún no había sido abierta y sus discípulos los doctores Lafleur y Thayer lo libraban del trabajo en el hospital.<sup>15</sup>

El libro fue un referente para los estudiantes y médicos de la primera mitad del siglo XX; el profesor Harvey Cushing se refería al libro como el más usado y útil a la profesión, ya que era una recopilación de importantes temas de la práctica médica de la época, enriquecido con anécdotas y acotaciones históricas y literarias. Correlacionó la medicina y la literatura haciendo referencia a la obra de Charles Dickens así: “Un extraordinario fenómeno en personas jóvenes y obesas es la tendencia incontrolable a dormir, como el chico obseso en *Pickwick*”. Con el tiempo esta condición se conoció como el síndrome de *Pickwick*.<sup>14</sup> William Osler fue pionero en la escritura de libros enciclopédicos de medicina de un solo autor, además introdujo un sistema de descripción de las enfermedades que hoy en día es universal que consta de: definición, algunos aspectos históricos, etiología, en caso de enfermedades infecciosas, el modo de transmisión, anatomía patológica, signos y síntomas, diagnóstico y tratamiento. Para la época de su escritura, pocas de las enfermedades que se nombran tenían un tratamiento claro, por lo tanto su autor hace mayor referencia a la historia natural, la fisiopatología y diagnóstico de las

enfermedades. Osler transmite en su libro una forma innovadora de escribir medicina, fácil de comprender, omitiendo hechos confusos o sin comprobación científica, todo enriquecido con un lenguaje claro y directo.<sup>1,15</sup> El libro se agotó muy rápido; de la primera edición se vendieron 23.500 copias, fue traducido a varios idiomas, distribuido y vendido por todo el mundo, siendo un gran éxito a pesar de que no era el único que circulaba en los Estados Unidos. Los doctores Henry Munson Lyman de Chicago y Richard Moore Page de Nueva York publicaron libros similares, no obstante, estos no tuvieron el impacto del de Osler.<sup>16</sup>

Participó como editor en las primeras siete ediciones, pero el libro se siguió editando y publicando en 1912 y 1920 gracias al trabajo de Tomas McCrae discípulo de Osler. Luego la dirección del libro pasó a Henry A. Christian de la Universidad de Harvard, quien mantuvo la tradición de un solo autor hasta la última edición, la decimosexta en 1947, culminando así 55 años de trabajo. Acertada fue la observación de Osler: “incluso los grandes libros mueren como sus autores”.<sup>14</sup>

El libro impulsó en forma indirecta la creación del Instituto Rockefeller, ya que el asesor de John D. Rockefeller, Frederick T. Gates después de leerlo en el verano de 1897, dejándose conducir por la emoción de la investigación, escribió a Rockefeller con la intención de mostrarle la situación de la medicina en los Estados Unidos. Luego de esto se dieron varios sucesos que favorecerían la educación e investigación médica. En 1901 se inició la construcción del Instituto Rockefeller, en 1902 el Instituto donó \$1'000.000 dólares a la escuela de medicina de Harvard y en 1904 el hospital Johns Hopkins recibió \$500.000 dólares por parte de Rockefeller.<sup>1,14</sup>

Una anécdota que recordaban quienes conocieron a Osler es que en 1892, cuatro meses después de la publicación del libro, le propuso matrimonio a Grace Linzee Revere entregándole la primera edición del mismo. Después comprarían su primera casa y tendrían su único hijo Edward Revere Osler.<sup>17</sup> Osler siempre tuvo presente a quienes consideraba su arquetipo y sus mentores, tanto así que el libro estaba dedicado a ellos, William A Johnson párroco de Weston Ontario, James

Bovell de la escuela de medicina de Toronto y Robert Palmer Howard decano y profesor de medicina de la Universidad de McGill, Montreal.<sup>15</sup>

Pero el gran libro de Osler no quedó en el pasado, en 1963 George McDermott de Appleton propuso revivir el libro de Osler al departamento de medicina del hospital Johns Hopkins. Éste deseo se llevó a cabo unos años más tarde con la publicación de la obra “The principles and practice of medicine” editada por los doctores A. McGehee Harvey, Leighton E. Cluff, Richard J. Johns, Albert H. Owens Jr, David Rabonowits y Richard S. Ross. Este nuevo libro no fue una revisión del clásico, los autores y editores dieron un enfoque sobre el paciente más que sobre la enfermedad, teniendo en cuenta la inmortal frase de Osler: “Los médicos buenos tratan enfermedades; los médicos excelentes tratan a pacientes que tienen enfermedades”.

## Inglaterra

Hacia principios de 1904 Osler recibió una carta de su amigo y colega Sir John Burdon Sanderson quien le pedía que aceptara el puesto de profesor real de medicina (Regius profesor of Medicine) en la Universidad de Oxford en Inglaterra, estatus que fue establecido en 1546 por el Rey Enrique VIII. Así en julio de 1904, el presidente de la universidad hizo la petición formal. Pero los honores no paraban allí, Osler recibió la distinción real por la Orden Master of Ewelme. En mayo de 1905 con su familia viajaron a Oxford y se instalaron en una agradable y cómoda casa, lugar donde eran muy bien recibidos y acogidos por colegas, viajeros y estudiantes. Osler solía realizar lecturas académicas informales allí con sus estudiantes, por lo cual le llamaban cariñosamente “*The open arms*”.<sup>17</sup>

Era partidario de que los médicos no deben vivir solo para la medicina, algunas vez dijo: “Puede ser bueno para un médico ocupar su tiempo fuera de la profesión, pero cuidado, puede ser perjudicial dejarse absorber por ello”; lo que tiene bastante relevancia en el mundo actual, donde prima la distracción, la atracción, el materialismo y el consumismo que corroe y desvían muchas veces los intereses del pueblo y la humanidad. Osler tenía tiempo libre para sí mismo y su familia,



incluso se sentía bien visitando el asilo de ancianos donde descansaba y hablaba con los pobladores, que por supuesto no tardaron mucho en tomarle un gran aprecio.<sup>9</sup>

Pero su interés por la investigación no cesó, en 1910, como en cada año, se llevaron a cabo las lecturas Lumleian (*Lumleian Lectures*) una serie anual promovida por *The Royal College of Physicians* donde Osler presentó un trabajo que denominó *angor pectoris* en el cual sustentó que la oclusión de una de las ramas de las arterias coronarias por un trombo, producía necrosis del tejido miocárdico distal a la oclusión y que ésta era la explicación del infarto y la muerte súbita.<sup>4</sup> Además de contribuir a la organización de clínicas en Radcliffe, fundó revistas y sociedades médicas. En 1911 con motivo de la coronación del Rey Jorge V, Osler recibió el título de Baronet, es por eso que le llaman Sir, convirtiéndose en el primer americano en recibirlo. Varias de las enfermedades que se diagnostican hoy en día llevan su apellido, por nombrar algunas está la enfermedad de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemorrágica hereditaria), enfermedad de Osler-Vasquez (pilocitemia vera) y la enfermedad de Osler-Libman (endocarditis bacteriana subaguda). Aunque más de la tercera parte de su producción científica fue sobre enfermedades del aparato cardiovascular, Osler tuvo un pensamiento escéptico acerca de las especialidades médicas, siempre creyó (y es lo que actualmente se observa) que las especialidades fragmentarían la medicina, haciéndola ver más complicada e inmortalizó su pensar así: “*Extreme specialization was bad for medicine and perhaps worse for the patient.*”<sup>7</sup>

A lo largo de su vida, escribió y contribuyó con más de 1.200 artículos al saber y a la literatura médica; así mismo hizo parte en más de 110 asociaciones y sociedades médicas.<sup>7</sup>

En julio de 1914 estalla la primera guerra mundial, su hijo Edward quien era teniente del cuerpo expedicionario, falleció en agosto de 1917 a los 22 años en la batalla de Ypres en Bélgica, tras múltiples lesiones por esquirlas de granada.<sup>12</sup> Por supuesto este fue un duro golpe para la familia Osler. Después de éste fatídico

hecho, fue perdiendo el entusiasmo y la alegría que lo caracterizaban; su salud empezó a deteriorarse, la angina empeoró, tuvo neumonía en 1916 y varios episodios de bronquitis entre 1918 y 1919 producto de las cuales desarrolló un empiema que luego se complicó con un hemotórax. Sir William Osler muere bajo el efecto de los opiáceos el 29 de diciembre de 1919 a las 4:30 de la tarde en silencio y sin dolor.<sup>18</sup>

Por un tiempo se rumoró que William Osler era un fumador pesado que murió de cáncer pulmonar, pero un trabajo publicado por el gran patólogo Robb-Smith lo desmiente.<sup>19</sup> Su autopsia reveló varios abscesos pleuropulmonares, aterosclerosis con estenosis y calcificación de la arteria coronaria descendente anterior.<sup>9</sup> Su entierro se llevó a cabo el primero de enero de 1920 en Oxford, su cuerpo fue cremado y sus restos descansan en la Biblioteca Osler de la Universidad de McGill junto con cerca de 8.000 libros que donó a ésta universidad.<sup>2,4</sup> Con la humildad que lo caracterizaba y con la convicción de que enseñar a los estudiantes de medicina fue su trabajo más útil e importante, señaló hacia el final de su vida “*No deseo más epitafio que la mera inscripción en mi tumba: que enseñé a mis alumnos medicina en las salas del hospital.*”<sup>12,20,21</sup>

Desde su muerte, se han creado diversas asociaciones con su nombre. La Sociedad Osler (*the Osler Society*) en la universidad de McGill, el Club Osler de Londres (*Osler Club of London*), la Sociedad Americana Osler (*American Osler Society*) y la Sociedad Osler de Japón (*Japanese Osler Society*).<sup>5, 22,23</sup>

Sir William Osler fue uno de los personajes más notables e influyentes en la historia de la medicina. Dicha influencia se puede observar hoy día en tres áreas: la educación médica, el cuidado del paciente y el concepto del profesionalismo dentro del campo médico.<sup>11,24</sup> Son tres las naciones y casi todas las especialidades de la medicina que lo reclaman.<sup>7,25</sup> A pesar de que ha pasado más de un siglo y medio desde su nacimiento, Osler sigue vivo, sus enseñanzas y aforismos aún resuenan en los corredores de muchos hospitales universitarios. Gracias a su empeño y esfuerzo la enseñanza médica dió un vuelco favorable

en su curso, enseñándonos que nada es imposible si se forja con amor, pasión y dedicación. Como médico fue admirable y como persona intachable, libre de cualquier prejuicio, intolerancia y malevolencia, con una empatía sin igual, reía con los alegres y lloraba con los afligidos. Con su inigualable entusiasmo cada lugar en el que estuvo lo convirtió en cuna del saber, fundando sociedades, revistas, escribiendo libros y artículos y siempre motivando a las nuevas mentes a crear conocimiento. Osler amó la medicina, y todo lo que escribió, enseñó y vivió es un regalo para nosotros.



Osler al lado de la cama del paciente. Imagen tomada de: [http://ihm.nlm.nih.gov/luna/servlet/detail/NLMNLM-1-1-101448227-157481:-Sir-William-Osler-at-bedside-sort=Title%2CSubject\\_MeSH\\_Term%2CCreator\\_Person%2CCreator\\_Organization#](http://ihm.nlm.nih.gov/luna/servlet/detail/NLMNLM-1-1-101448227-157481:-Sir-William-Osler-at-bedside-sort=Title%2CSubject_MeSH_Term%2CCreator_Person%2CCreator_Organization#) (Cortesía de US National Library of Medicine)

## Referencias

1. González-Vélez M. Sir William Osler. Desde el nacimiento de los hospitales universitarios hasta la satisfacción por la medicina moderna. *Rev CES Med.* 2012; 26(1): 121-9.
2. Silverman M, Murray JT, Bryan CS. *The Quotable Osler.* Philadelphia: American College of Physicians; 2008.
3. Myers M. Osler loved to practice medicine and we can too!. *BCM J.* 2006; 48: 460-4.
4. Iglesias A. Sir William Osler. *Acta Med Colomb.* 2000; 25: 227-35.
5. Stone MJ. William Osler's legacy and his contribution to Haematology. *Br J Haematol.* 2003;123: 3-18.
6. Buchanan WW. Sir William Osler (1849-1919): the early years, with special reference to his boyhood days in Dundas, Canada. *Proc R Coll Physicians Edinb.* 2001; 31(2):155-68.
7. Bryan CS. Fever, famine, and war: William Osler as an infectious diseases specialist. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:1139-49.
8. Silverman BD. Physician behavior and bedside manners: the influence of William Osler and The Johns Hopkins School of Medicine. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2012; 25(1):58-61.
9. Jain DG, Jain GB. Sir William Osler. *JACM.* 2000; 5(2):194-6.
10. Roberts CS. H. L. Mencken and the four doctors: Osler, Halsted, Welch, and Kelly. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2010; 23(4):337-88.
11. Calabrese LH. Sir William Osler then and now: thoughts for the osteopathic profession. *J Am Osteopath Assoc.* 2005; 105: 245-9.
12. Young P, Finn BC, Bruetman JE, Emery JDC, Buzzi A. William Osler: el hombre y sus descripciones. *Rev Med Chile.* 2012; 140: 1218-27.
13. Belkin BM, Neelon FA. The art of observation: William Osler and the method of Zadiq. *Ann Intern Med.* 1992; 116:863-6.
14. Golden RL. Osler's legacy: the centennial of *The Principles and Practice of Medicine.* *Ann Intern Med.* 1992; 116: 255-60.
15. Buzzi A. Historia del *Tratado de Medicina Interna* de William Osler. *Medicina (B. Aires).* 2005; 65: 465-70.
16. Bryan CS. Osler, Lyman, and Page: a tale of three texts. *Ann Intern Med.* 1992; 116(12 pt 1):1021-4.
17. Harrell GT. Grace Revere Osler: a turn of the century professor's wife. *Ann Intern Med.* 1980; 93:504-5.
18. Hinohara S. Sir William Osler's philosophy on death. *Ann Intern Med.* 1993;118: 638-42.
19. Robb-Smith AH. Did Sir William Osler Have Carcinoma of the Lung? Sir William Osler and the Tonyandy phenomenon. *Chest.* 1974; 66:712-6.
20. Whooley MA. Mind your heart. *Ann Intern Med.* 2006;144: 858-60.
21. Tigertt WD. Osler: "Diagnose" or "diagnosticate"? *Ann Intern Med.* 1971;74: 1017-8.
22. Golden RL. Sir William Osler-Abroad with Jane. *J R Soc Med.* 2000; 93: 93-6.
23. Cushing H. *The Life of Sir William Osler.* Hamburg: Severus Verlag; 2010.
24. Bryan CS. What Is the Oslerian tradition?. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 682-7.
25. Harrel G. Osler as a real person. *Ann Intern Med.* 1974; 81: 697-8.