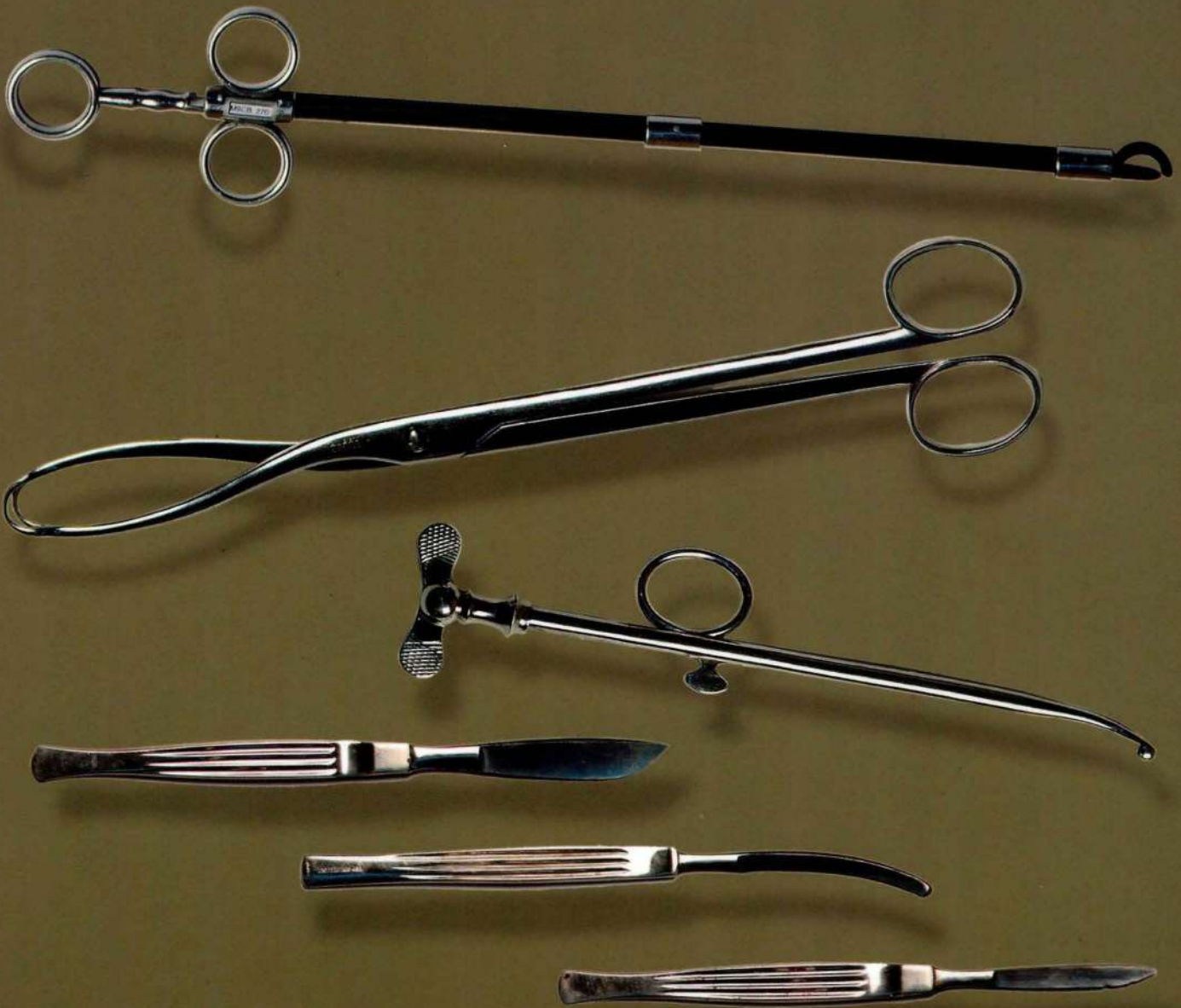


# Repertorio



## 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*



- *Facultad de Instrumentación Quirúrgica: acreditación de alta calidad*
- *Fiebre de origen desconocido*

# ACREDITACIÓN DE ALTA CALIDAD FACULTAD DE INSTRUMENTACIÓN QUIRÚRGICA

Ivonne Acuña L.\*

Esta es una valiosa oportunidad para hacer honor a la Facultad de Instrumentación Quirúrgica, que vive una de las mejores épocas de su historia en su larga y fructífera labor de sesenta y tres años (1951-2014), pionera en esta área de la salud, que ha construido paso a paso cada una de sus importantes realizaciones, ha diseñado planes, procedimientos y estrategias llevando de la mano la exigencia en la formación profesional de los estudiantes.

El devenir histórico de la Facultad de Instrumentación Quirúrgica encuentra su fortaleza y su eje en la producción y actualización permanente del conocimiento a través de cada uno de los momentos de su labor formativa, académica y pedagógica. Es aquí donde se inspira y se justifica su proyecto pedagógico para garantizar el enriquecimiento del pensamiento a través de todas las áreas y del entorno académico.

Estamos seguros que este es el camino que le da identidad a nuestra facultad para formar y preparar a los futuros egresados con herramientas y capacidades para proyectarlos exitosamente y que puedan desempeñarse con idoneidad y acierto en cualquier ámbito de su vida personal, profesional y familiar, en el contexto nacional y aún más allá del espacio colombiano.

La tradición del programa ha sido formar profesionales integrales reconocidos por la comunidad. Los laboratorios con tecnología de punta permiten fundamentar el proceso de enseñanza-aprendizaje de manera satisfactoria. Los escenarios de práctica en los dos hospitales universitarios propios, aseguran que los estudiantes puedan acceder a los diferentes niveles de complejidad quirúrgica. La producción

multimedial, la formación en investigación como proceso transversal del currículo, los desempeños y las prácticas de excelencia académica, el ejercicio docente de la más alta calidad y la fortaleza de los procesos administrativos, fueron componentes decisivos para validar los estándares y parámetros exigidos por el Ministerio de Educación Nacional a través del concepto emitido por el Consejo Nacional de Acreditación CNA, por medio de **la resolución No. 17185 del 27 de noviembre de 2013**, la cual otorga al programa de Instrumentación Quirúrgica la acreditación de alta calidad, logro de gran magnitud, impacto y transcendencia que constituye el hito más importante en la historia actual de la Facultad.

Este riguroso proceso de acreditación exige un trabajo continuo de mejora realizando sistemáticamente verificaciones y validaciones a través de los procesos de autoevaluación con estándares externos, para certificar la calidad de los planes de estudio. Los desempeños de las diferentes promociones de egresados ubican en una meritoria posición de vanguardia a la Facultad.

La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud ha sido coherente en su quehacer académico y profesional, con lo consignado en la misión, visión y propósitos formativos, componentes fundamentales para diseñar e implementar planes de mejora continua que permitirán mantener a la facultad a la altura de las exigencias del mundo actual.

Agradecemos a toda la comunidad universitaria la dedicación y estímulo permanente para lograr este reconocimiento de calidad académica.

\* Decana Facultad de Instrumentación Quirúrgica

## SEGUNDO ENCUENTRO NACIONAL DE SEMILLEROS

Guillermo Sánchez V. MD\*

La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud a través de diferentes estrategias y cumpliendo con su objeto misional, ha decidido liderar diferentes iniciativas que la consoliden como una institución a la vanguardia de la investigación en salud. Dentro de este programa de fortalecimiento de la investigación queremos trascender no solo por las contribuciones al interior de la Fundación, sino que deseamos hacer parte de los cambios nacionales que en este campo necesita el país.

Con el paso del tiempo y a través de diferentes experiencias, en la FUCS hemos comprendido que el país necesita formar capital humano idóneo, capaz de enfrentar los retos de la ciencia, la tecnología y la innovación. Pero esta iniciativa debe ser parte de un proceso constante, sólido y consistente, que no puede darse solo a nivel de posgrados, maestrías y doctorados, sino que debe forjarse desde los primeros años de formación. Es en ese sentido que la FUCS ha entendido que es imprescindible generar espacios de apoyo a los semilleros de investigación y ofrecer para ellos escenarios de alta calidad académica y científica, en los cuales sea posible difundir a la comunidad interesada el desarrollo que ha venido logrando la investigación formativa en el país.

Consecuentes con estos planteamientos, desde el año 2011 nos dimos a la tarea de estructurar un evento de alcance nacional, que permitiera a los estudiantes de pregrado presentar los resultados de sus trabajos de investigación. Fue grata nuestra sorpresa al ver que la mayoría de las facultades de medicina del país y muchas otras del área de la salud, acogieron nuestra propuesta. Esto nos permitió desarrollar con total éxito la primera versión del “*Encuentro Nacional de Semilleros de Investigación- Facultades de medicina: ENSI*”.

Realizamos la segunda versión del ENSI, los días 24, 25 y 26 de julio de 2013 en el auditorio de la Cámara de Comercio de Bogotá-Sede Salitre. En esa ocasión superamos los logros del 2012; contamos con la presencia de 41 facultades, 102 grupos de semilleros de investigación de medicina de todo el país y más de mil participantes. Recibimos 230 trabajos de excelente calidad que participaron en las categorías de presentación oral, póster y póster electrónico.

En el evento tuvimos el gusto de compartir con conferencistas internacionales y nacionales reconocidos. Para la sesión de apertura, tuvimos el privilegio de escuchar al doctor Jorge Reynolds, director del Grupo de Seguimiento al Corazón Vía Satélite; desde España nos visitó el doctor Ángel Carracedo Álvarez, Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica y del Instituto de Medicina Legal de la USC de España; del Perú nos acompañó la doctora Rosa Luz Pacheco, Directora General de Investigación de la ANR Perú. También contamos con la participación del doctor Juan Manuel Lozano, médico colombiano, profesor de la Universidad Internacional de la Florida, y la Doctora Martha Gómez, investigadora colombiana, radicada en New Orleans donde trabaja como Senior *Scientist en el Audubon Center for Research of Endangered Species*.

Además de la importancia de tener un escenario como el ENSI, en la FUCS estamos convencidos de la necesidad de contar en el país con una red nacional de semilleros de investigación de las facultades de medicina. En consecuencia, las directivas de la FUCS y la División de Investigaciones, hemos propuesto el tercer ENSI para julio de 2015 y durante 2014 realizaremos la tercera reunión de la red nacional de semilleros de investigación de facultades de medicina, de tal suerte que al finalizar el año tengamos sentadas las bases definitivas de la red y un programa de trabajo conjunto.

\* Director de la División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

Extendemos nuestra invitación para que todas las facultades de medicina interesadas nos acompañen en la reunión de la red programada para julio 2014 y que nuestros semilleros preparen sus trabajos de investigación para presentarlos en el III ENSI, programado para julio de 2015. Por último aprovechamos la oportunidad para agradecer el apoyo irrestricto de las Directivas de la FUCS, su Consejo Superior, la Rectoría y la Vicerrectoría Académica. El II ENSI no hubiera sido un éxito sin el apoyo de los estudiantes de semilleros de investigación de la FUCS; agradece-

mos la colaboración de todas las facultades y de las áreas de educación continuada, ambientes virtuales, audiovisuales, servicios administrativos, mercadeo y las demás dependencias de la Fundación.

Un fuerte abrazo y un agradecimiento a la División de Investigaciones de la FUCS, al equipo de gestión de conocimiento, al equipo logístico y a todos los docentes. Esperemos que el tercer encuentro de la Red programado para el 2014 y el III ENSI del 2015, logren el éxito de los eventos que los han precedido.



# HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN VICENTE FUNDACIÓN, UN CENTENARIO

Julio Ernesto Toro Restrepo MD\*

Cumplir 100 años obliga a hacer un pare en el camino, mirar atrás y adelante para reflexionar acerca de lo recorrido y de lo que debe seguir. No se llega a un centenario porque si, por la simple pero maravillosa generosidad de la vida. Esto se logra con trabajo, con mucho trabajo, con amor, con entrega, con compromiso y con algo muy importante que puede pasar inadvertido a quienes no lo viven: la coherencia.

Ser coherentes es hacer lo que se piensa y lo que siente en el alma, y el Hospital ha sido coherente. Hoy 100 años después seguimos orientados por la misión trazada por su fundador. Cuando Don Alejandro Echavarría Isaza y un grupo de filántropos antioqueños decidieron fundar el hospital, lo visionaron como un hospital grande donde “tuviera cabida todo hijo de Antioquia y del resto del país que necesitara de sus servicios”. Y así es. Somos un *hospital grande* en infraestructura, portafolio de servicios, número de empleados, número de atenciones, equipos de tecnología de punta y todo lo demás. Pero lo más importante es la grandeza de espíritu y corazón para ayudar a todos los que necesitan de nosotros.

Hoy en un sistema de salud a la merced de nuevos cambios y con inconformidad por parte de todos sus actores, enorgullece pensar que de la mano de Dios tenemos un hospital abierto a la población pobre y desprotegida que necesita de nosotros, y cuidamos de ellos con el esmero y dedicación que lo merecen, con los estándares de calidad exigidos por la acreditación para instituciones de alto nivel de complejidad. El ejercicio médico en el hospital obliga a enfrentarse al binomio más difícil del ser humano: la compleja enfermedad y la profunda desprotección. Y bajo estas condiciones debemos continuar ofreciendo a nuestros pacientes una esperanza de vida.

Enorgullece también reflexionar acerca de la relación con la academia, trazada desde los inicios del hospital, porque ilustres catedráticos de medicina de la época plasmaron su firma en el acta de fundación de la institución, como constancia de la relación indisoluble entre el hospital y la academia. En este recorrido institucional hemos conservado una relación sólida y fraterna con la Universidad de Antioquia, de gran beneficio para la sociedad médica de Colombia y el mundo, por los avances que en conjunto se han logrado en temas tan complejos como trasplantes. Diez universidades más de gran prestigio nos acompañan desde 2009, en un proceso por ampliarnos a la academia y permitir que el intercambio de conocimiento enriquezca el quehacer del hospital en beneficio de los pacientes.

La vocación docente persiste intacta y se fortalece en el tiempo con personal altamente calificado dispuesto a transmitir sus conocimientos para la formación de nuevas generaciones de médicos. Son cinco décadas formando especialistas y consolidando escuelas médicas de gran rigor académico.

Finalmente pensar en una institución de salud de alta complejidad dedicada a población vulnerable que cumple 100 años, nos lleva al imaginario del desgaste, las dificultades y probablemente la obsolescencia. Contrario a eso el hospital llega a este honroso cumpleaños en plena juventud, con importantes proyectos asistenciales y administrativos, a la vanguardia de la salud de alta complejidad en el país, buscando nuevas alternativas desde la investigación, la innovación y el desarrollo, y con capacidad renovada para los próximos 100 años.

¡Que Dios y la suerte nos acompañen para seguir adelante!

\* Director General del Hospital SanVicente Fundación. Medellín, Colombia.

# SANGRADO GASTROINTESTINAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Juan José Diaztagle F.MD\*, Roberto H. Cruz B. \*\*, David F. Eslava O\*\*, Juan F. Briceño P.\*\*, Andrés C. Hernández A\*\*, Natalia Jiménez M.\*\*, Mónica Jiménez M.\*\*, Laura C. Melo F.\*\*, Ronald E. Sierra M.\*\*, Leonidas Vásquez H MD\*\*\*

## Resumen

El sangrado gastrointestinal es una complicación potencial del paciente que se hospitaliza. Como las descripciones iniciales en cuidados intensivos relacionaban el sangrado por úlceras de estrés con alta mortalidad, la investigación fue creciente en los pacientes críticos. No sucedió lo mismo con los hospitalizados y los trabajos disponibles son escasos. Los principales factores de riesgo se han descrito en los críticos (ventilación mecánica más de 48 horas y coagulopatía). La eficacia de la terapia no se ha demostrado en aquellos en la sala general. La evidencia indirecta muestra utilidad marginal de estos medicamentos en la prevención del sangrado gastrointestinal. En los casos críticos hay abundante información pero la interpretación es confusa. Se ha documentado una tasa alta de formulación para prevenir el sangrado en los hospitalizados, la mayoría sin indicación clara, lo cual puede exponer al paciente a eventos adversos innecesarios y gastos adicionales al sistema de salud. Se recomiendan estrategias para implementación de guías para el uso racional de estos fármacos.

*Palabras clave:* úlceras de estrés, profilaxis, sangrado gastrointestinal, terapia de supresión ácida, inhibidores de bomba de protones, antagonistas de receptores de histamina tipo 2.

*Abreviaturas:* SGI, sangrado gastrointestinal; SRMD, *stress-related mucosal disease*; AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ASHP, American Society of Health-System Pharmacists; FDA, Food and Drug Administration; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## GASTROINTESTINAL BLEEDING IN HOSPITALIZED PATIENTS

### Abstract

Gastrointestinal bleeding is a potential inpatient complication. Research has extensively focused in critically ill patients due to initial descriptions of high mortality related to bleeding due to stress ulceration. On the other hand, research evaluating GI bleeding in inpatients is scarce with few available reports. The main risk factors have been described in critically ill patients (requiring mechanical ventilation for more than 48 hours and coagulopathy). Treatment efficacy has not been demonstrated in patients hospitalized in the general ward. Indirect evidence show

Fecha recibido: diciembre 21 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 14 de 2013

\* Especialista en Medicina Interna, Epidemiólogo. Magíster en Fisiología. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José. Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Bogotá DC, Colombia.

\*\* Estudiantes de la Facultad de Medicina, 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.

**marginal usefulness of these medications in gastrointestinal bleeding prevention. There is plentiful data on critically ill patients but with confusing interpretation. It has been documented that preventive medicines are often prescribed to avoid bleeding in inpatients, with no clear indication in most cases, exposing the patient to unnecessary adverse events and additional costs for the healthcare system. Implementation guidelines are recommended for the rational use of these medicines.**

**Key words:** stress ulceration, prophylaxis, gastrointestinal bleeding, acid suppression therapy, proton bomb inhibitors, histamine type 2 receptor antagonists

## Introducción

El sangrado gastrointestinal (SGI) es una complicación potencial del paciente hospitalizado. En 1969 Skillman y col. reportaron un síndrome clínico de “ulceración por estrés”, el cual resultó fatal en siete de 150 hospitalizados en forma consecutiva en cuidados intensivos, los cuales tenían en común falla respiratoria, hipotensión y sepsis. El examen posmortem mostró múltiples úlceras superficiales localizadas en especial en el fondo del estómago. Posterior a estas descripciones, la utilización de la profilaxis para el SGI en pacientes críticos fue una conducta común y se realizaron múltiples estudios para evaluar su eficacia y factores de riesgo en este contexto.<sup>1</sup>

Esta condición patológica ha recibido varios nombres entre los cuales las “úlceras de estrés” y la “enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés (SRMD)” son dos de los que se utilizan con mayor frecuencia. La SRMD se ha definido como una lesión inflamatoria aguda de la mucosa gástrica que se produce cuando un individuo es sometido a demandas fisiológicas elevadas.<sup>2</sup> En términos generales, las úlceras por estrés son defectos en la mucosa gastroduodenal que pueden ser únicas o múltiples y causan un espectro de manifestaciones clínicas que van desde erosiones de la mucosa superficial, pasando por ulceración, hasta hemorragia que puede ser mortal.

El riesgo es mayor en la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se ha encontrado evidencia endoscópica de SRMD entre 75 y 100% en las primeras 24 horas del ingreso. Estas úlceras representan un peligro de

hemorragia, que se puede asociar con anemia, inestabilidad hemodinámica y necesidad de transfusión en cerca de 1 a 4% de los pacientes en estado crítico, con una tasa de mortalidad que se acerca al 50%.<sup>3</sup> Por esta razón, la administración de fármacos para prevenir el SGI o terapia de supresión ácida se realiza con bastante frecuencia.

La situación en el que se hospitaliza en la sala general no está bien definida. En este contexto, la utilización de estos medicamentos está sujeta a discusión y el beneficio clínico no es muy claro. En el presente artículo se hará una breve revisión acerca de los factores de riesgo de SGI, utilización de los medicamentos de supresión ácida, posibles eventos adversos y recomendaciones generales para su uso, en especial en pacientes no críticos.

## Fisiopatología, incidencia y factores de riesgo en hospitalizados

La SRMD ocurre debido a interacciones complejas de factores que producen lesión en el lumen gástrico, reducen el flujo sanguíneo y alteran el pH intramucoso, de tal forma que dañan los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica. Si bien la acidez aparece como esencial para la generación de úlcera por estrés, no es el único factor patogénico. Por otra parte, la isquemia de la mucosa es un factor decisivo ya que disminuye la capacidad para neutralizar el hidrógeno y contribuye a la acidosis intramural, la muerte celular y la ulceración. La isquemia también puede comprometer el

metabolismo energético y dañar los procesos reparativos. Otros factores de injuria intraluminal que incluyen la bilis y la pepsina no tienen establecido por completo su papel.<sup>4</sup> Puesto que el ácido parece estar implicado en la patogénesis de estas lesiones, se espera que los tratamientos supresores de este tengan el potencial de prevenir la aparición de SRMD.

La incidencia del SGI en pacientes hospitalizados es variable. Estudios realizados en UCI han reportado una significativa de SGI que varía entre 0,6 y 6%, que son tasas más bajas que las informadas antes.<sup>5,6</sup> En el contexto de la hospitalización general la incidencia también es baja. Un estudio realizado entre 535 pacientes hospitalizados en una sala de medicina interna mostró que se presentó SGI con significación clínica en un solo paciente (0,2%).<sup>7</sup> Otro estudio realizado en la Cleveland Clinic evaluó durante un período de cuatro años 17.707 hospitalizados en la sala de medicina interna general, de los cuales sangraron 73 (0,41%).<sup>8</sup> Mientras que una investigación llevada a cabo en un hospital en Boston durante cuatro años, evaluó una cohorte de 74.394 admisiones, entre los cuales 224 pacientes presentaron SGI (0,29%).<sup>9</sup>

La variación en la incidencia puede explicarse por dos aspectos fundamentales. En primer lugar, las características de la población que se estudia, teniendo en cuenta que el SGI varía según la prevalencia de los factores de riesgo, la formulación o no de profilaxis farmacológica para el sangrado y el tipo de nutrición que recibe, en especial el paciente crítico en quien la enteral puede ser un factor de protección para el sangrado. En segundo lugar, la definición de SGI que se ha utilizado para identificar un paciente con esta condición ha variado en los estudios. Un término que se ha venido utilizando con mayor frecuencia es el de SGI “clínicamente significativo”, el cual hace referencia a un sangrado aparente asociado con inestabilidad hemodinámica o disminución de la hemoglobina que requiere transfusión. Es evidente que la incidencia cambia si se tiene en cuenta cualquier sangrado a uno con significación clínica.

En cuanto a los factores de riesgo para SGI, gran parte de los estudios que los han evaluado se han realizado

en el contexto del cuidado crítico. Uno de los más representativos publicado por Cook y col. en 1994<sup>10</sup>, muestra que la falla respiratoria ameritó ventilación mecánica por más de 48 horas y la coagulopatía (definida como recuento de plaquetas < 50.000/ml, tiempo de protrombina 1,5 veces mayor que el control o tiempo de tromboplastina tisular dos veces más que el control) fueron factores de riesgo independientes y fuertes para el sangrado clínico importante (OR de 15,6 y 4,3 en forma respectiva). Los pacientes que tuvieron uno o ambos factores, desarrollaron sangrado clínico importante en 3,7% (IC 95%: 2,5-5,2) de los casos, comparado con 0,1% (IC 95%: 0,02-0,5) entre los que no los presentaban.

En otras publicaciones, se han identificado más factores de riesgo para SGI. Entre ellos se puede mencionar insuficiencia renal aguda, sepsis, hipotensión, trauma mayor, quemaduras, cirugía mayor, trauma craneoencefálico, historia de SGI, falla orgánica múltiple, dosis altas de corticoides, ingesta de anticoagulantes y enfermedad hepática. En estos reportes la posibilidad de sangrado se elevaba con el aumento del número de factores de riesgo.<sup>11-14</sup>

Estos factores se pueden presentar en el contexto del paciente hospitalizado en sala general. De hecho algunos en los pisos provienen de la UCI, en donde pudieron estar expuestos a ellos. El tiempo que dura el riesgo de SGI cuando cursa con una de estas condiciones es incierto y variable, sobre todo con aquellos factores que son transitorios. Por otra parte, en los casos críticos la interacción de muchos de los factores con el estado de la nutrición recibida es clave a la hora de analizar el riesgo de SGI. Por lo tanto, si bien es cierto que se debe tener en cuenta la evidencia científica descrita en la UCI, no es fácil extrapolarla al hospitalizado y tal vez sea uno de los motivos por los cuales en algunas investigaciones en medicina interna excluyen el paciente que estuvo antes en cuidados intensivos.

En cuanto a los hospitalizados en sala general hay pocas evaluaciones.<sup>8,15</sup> Terdinam y col. publicaron un estudio de casos y controles que tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo, la causa y los resul-



tados del SGI en pacientes hospitalizados.<sup>15</sup> Durante el período de estudio 13.330 fueron hospitalizados, de los cuales 67 cumplieron con la definición de caso. Los factores de riesgo asociados con SGI fueron: estancia en UCI, ventilación mecánica, uso de vasopresores, sepsis, enfermedad hepática, coagulopatía o INR elevado. Sin embargo, en el análisis multivariado solo la estancia en UCI (OR=2,5; IC 95%, 1,0-6,1) y la ventilación mecánica (OR=3,4; IC 95%, 1,0-11) permanecieron como factores independientes. Cuando se analizaron 24 casos que no estuvieron en UCI sobre la relación de nutrición parenteral, antecedente de trasplante de órgano y enfermedades malignas con SGI, solo la cirugía mayor como asociación negativa tuvo significancia estadística en el análisis multivariado (OR=0,15; IC 95%, 0,04-0,6).

Por su parte, Qadeer y col.<sup>8</sup> realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles con el objetivo de identificar factores de riesgo que podrían predecir SGI intrahospitalario y evaluar si la profilaxis con terapia de supresión ácida tuvo menor tasa de sangrado. Entre 17.707 enfermos que ingresaron a hospitalización en una sala de medicina interna general, 73 presentaron SGI. El principal factor de riesgo identificado en este estudio fue el tratamiento con dosis plenas de anticoagulantes o clopidogrel (OR=5,4; IC 95%, 2,6-11,7). Vale la pena mencionar que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina o corticoides no fueron factores de riesgo significativos. Los autores concluyeron que el SGI es infrecuente en pacientes no críticos y que la anticoagulación aparece como el factor de riesgo más importante.

## Eficacia de la profilaxis contra la úlcera de estrés en la sala general

Pocos estudios evalúan la eficacia de la profilaxis de la úlcera de estrés en el paciente hospitalizado en medicina general. Estruch y col.<sup>16</sup> realizaron uno aleatorio controlado con placebo, para valorar la eficacia de *magaldrate* en la prevención del SGI agudo en hospitalizados con enfermedades graves en un hospital universitario de España. Incluyeron aquellos con insuficiencia respiratoria o cardíaca, sepsis, enferme-

dad cerebrovascular y falla hepática o renal, o bien que recibían tratamiento con corticoides, heparina o warfarina. En los resultados, el *magaldrate* redujo la tasa de SGI de manera significativa ( $p < 0,001$ ). Grau y col.<sup>17</sup> efectuaron un estudio aleatorio controlado donde compararon la eficacia de *cimetidina* y *sucralfate* en la prevención del SGI en población de medicina general, utilizando los mismos criterios de inclusión descritos en el estudio anterior. El sangrado fue semejante en los dos grupos, pero no hubo un control con placebo.

Estos estudios tienen limitaciones metodológicas que no permiten extrapolar los resultados. En primer lugar, la mayoría tenían enfermedades críticas, con un gran porcentaje de falla ventilatoria y múltiples factores de riesgo para SGI, como ingesta de corticoides en dosis altas y warfarina. En segundo lugar, no hubo una distinción entre sangrados mayores y menores, lo cual es importante en estos casos. Además el *magaldrate* no está disponible en el comercio. Por lo anterior las guías publicadas por la *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) no percibieron que estos datos fueran adecuados para realizar una recomendación rutinaria de la profilaxis contra la úlcera de estrés.<sup>18</sup>

La evidencia indirecta también demuestra que en pacientes no críticos hospitalizados, la terapia de supresión ácida parece tener eficacia limitada para prevenir la hemorragia digestiva alta. Herzig y col. evaluaron una cohorte de 78.394 adultos (edad media 56 años, 41% varones) que ingresaron al hospital durante tres días o más con diagnósticos diferentes a hemorragia digestiva alta. De estos, 45.882 (59%) tenían medicamentos antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de histamina tipo 2; 224 (0,29%) presentaron hemorragia digestiva alta nosocomial. Al realizar un análisis de propensión, la terapia de supresión ácida se asoció con una menor incidencia de hemorragia digestiva alta nosocomial (OR=0,63; IC 95%, 0,42-0,93). Aunque hubo un ligero beneficio, el NNT fue de 770, lo cual es necesario tener en cuenta a la hora de tomar decisiones.<sup>9</sup> Otros estudios han mostrado resultados diferentes, tal es el caso de la investigación ya mencionada de Qadeer y col. en la cual la administración de profilaxis gástrica iniciada de novo o en pacientes

que ya venían recibiendo antes de la hospitalización, no fue factor preventivo del sangrado (OR=1,4; IC 95%, 0,7-3,5).<sup>8</sup>

En pacientes críticos la situación es diferente, pues se han realizado varios estudios aleatorios para evaluar la eficacia de estos medicamentos.<sup>19,20</sup> Sin embargo, el análisis de esta información ha sido compleja dado que los resultados y los diversos metanálisis han sido discordantes<sup>21-23</sup>, incluyendo algunos de publicación reciente.<sup>1,24</sup> Esta situación ha sido favorecida además porque el tema no solo es de eficacia de estos fármacos, sino también de seguridad en su administración, teniendo en cuenta la hipótesis del aumento del riesgo de neumonía asociada con el ventilador en quienes reciben estas terapias. De tal forma que una situación clara y definida en cuanto al beneficio y seguridad no está bien establecida para el paciente crítico.

### Uso inadecuado de la terapia de supresión ácida en hospitalizados

Los fármacos para supresión ácida son utilizados con alta frecuencia en pacientes hospitalizados. Los estudios que han evaluado su uso estiman que entre el 40-70% de los pacientes no quirúrgicos reciben alguno para supresión ácida.<sup>9</sup> En ocasiones se inicia “de novo” durante la estancia, mientras otros ya lo venían recibiendo. Este alto porcentaje de utilización al parecer no es adecuado en la mayoría de los casos, según el reporte de casi todos los estudios que han evaluado este tema.<sup>25-32</sup>

Nardino y col. evaluaron en forma prospectiva el uso de la terapia de supresión ácida en 122 de 226 (54%) en pacientes hospitalizados en medicina general durante un período de tres meses. De ellos, 35% tuvieron indicación adecuada mientras que 65% no.<sup>21</sup> Por su parte, Noguero y col. revisaron en forma retrospectiva 209 historias clínicas de hospitalizados en medicina interna para evaluar el uso adecuado de la terapia de supresión ácida. Definieron “uso” y “utilización adecuada” de la misma manera que en el estudio previo de Nardino y col. En los resultados se encontró que de 75,1% que la recibieron el 72,2% no tenía indicación adecuada.<sup>27</sup>

Zink y col. en un estudio retrospectivo en hospitalización general, caracterizaron la población que egresaba con algún medicamento para la supresión ácida. Se evaluaron 324 casos de los cuales 128 (40%) recibieron terapia de supresión ácida de forma adecuada y 196 (60%) inadecuada. El 34% de este último grupo recibió alguno de estos medicamentos al egreso y un alto porcentaje continuó en forma impropia durante tres a seis meses de seguimiento.<sup>28</sup>

Hay trabajos que muestran hallazgos semejantes en otros países. Khudair y col. lo hicieron durante dos meses en hospitalizados en un hospital universitario de Qatar. De los 389 pacientes recolectados, la terapia de supresión ácida fue ordenada al 53%, de los cuales 34% tuvieron alguna indicación, mientras que 66% no.<sup>29</sup> En Líbano, una investigación mostró que entre 1.004 pacientes de la sala general, 71,6% recibieron esta terapia. Cuando se comparó con las guías de la ASHP, el uso fue inadecuado en 87,6%.<sup>30</sup> La investigación en Suiza en pacientes quirúrgicos de Bez y col. demostró que la profilaxis fue dada a 79% que no tenía ningún factor de riesgo para SGI.<sup>26</sup> Un estudio retrospectivo realizado en un hospital de la Florida (Estados Unidos) mostró también utilización inapropiada de terapia de supresión ácida en 73% de los casos.<sup>32</sup>

Hay dos aspectos fundamentales cuando se analizan estos estudios. El primero es definir qué significa “uso” o “utilización” del fármaco. Nardino y col. consideran “uso”, como cualquier prescripción para terapia de supresión ácida independiente de la dosis, siempre y cuando el paciente haya recibido por lo menos una dosis.<sup>26</sup> Lo que propone este autor es una definición operativa que estandarice la recolección del dato, la cual es necesaria en estos casos. Sin embargo, no hay que perder de vista que el análisis de esta variable no es tan simple, ya que es evidente que no es lo mismo la prescripción del fármaco un solo día de la hospitalización, que hacerlo durante todo o la mayor parte del tiempo.

El segundo punto y tal vez el más relevante es la definición de prescripción o uso “adecuados”. No existe un consenso amplio a partir del cual definir cuál paciente debe recibir o no la profilaxis. De hecho, la guía más reconocida y citada es la de la

ASHP, la cual fue publicada en 1999 y en la que se basan con frecuencia los investigadores. Muchos autores también utilizan las indicaciones aprobadas por la FDA o las que aparecen en la literatura médica. En este punto se sobrepone el concepto de “profiláctico” y “terapéutico”, ya que las indicaciones de la FDA son para el tratamiento de ciertas patologías en las cuales se formula este medicamento, mientras que en hospitalizados se fundamenta en un concepto de profilaxis, es decir prevenir un evento en un grupo de pacientes que está expuesto a un riesgo de padecerlo.

Para Nardino y col.<sup>26</sup> las indicaciones adecuadas se fundamentaron en las aprobadas por la FDA y otras que consideraron bien soportadas en la literatura médica. Estas incluyeron: enfermedad ulcerosa activa, mantenimiento en pacientes con úlcera de alto riesgo, esofagitis erosiva o gastritis, reflujo gastroesofágico sintomático, profilaxis en pacientes de alto riesgo (coagulopatía o ventilación mecánica prolongada) y tratamiento contra *H. pylori*. También se consideraron como indicaciones aceptables el alivio de la dispepsia asociada con AINES, prevención de úlceras por este fármaco y pruebas terapéuticas para dispepsia no ulcerosa. Zink y col.<sup>28</sup> utilizaron las indicaciones descritas en el empaque: ERGE, infección por *H. pylori*, esofagitis, terapia de mantenimiento para úlceras duodenales activas, esofagitis por reflujo y tratamiento a largo plazo de enfermedad hipersecretora, úlcera duodenal o gástrica. Ellos adicionaron como indicaciones aceptadas: gastritis, alivio de la dispepsia y prevención de las úlceras inducidas por AINES en pacientes con alto riesgo. Por su parte, para Kudhair y col.<sup>29</sup> la terapia fue justificada si se basaba en las recomendaciones realizadas por la ASHP, la información de prescripción aprobada por la FDA y cierta evidencia fuerte de la literatura. Las recomendaciones incluyeron úlceras gástricas o duodenales benignas, ERGE sintomática, esofagitis erosiva, profilaxis de aspiración ácida, tratamiento de *H. pylori*, condiciones hipersecretoras patológicas, prevención de úlceras por toma de AINES (en un grupo de pacientes específicos), profilaxis de úlceras de estrés en pacientes con alto riesgo, cirrosis hepática, trasplantados y los que reciben corticoides más AINES.

Por último se han explorado las causas de utilización inadecuada de estos fármacos. Hussain y col.<sup>33</sup> realizaron un estudio de corte transversal basado en una encuesta virtual que evaluó los conocimientos, creencias y comportamientos de los médicos al realizar la profilaxis para SGI con el objetivo de evaluar las causas de la prescripción inadecuada. En sus resultados, los factores asociados con mayor prescripción fueron el temor al SGI, posibles repercusiones legales por no hacerlo y el desconocimiento de eventos adversos de los medicamentos utilizados para la terapia de supresión ácida. También se han documentado las variables que pueden intervenir como el incremento en la edad, el género masculino, la duración de la estancia hospitalaria y la presencia de comorbilidades.<sup>34</sup>

### Complicaciones a largo plazo e impacto económico de una terapia inadecuada de supresión ácida

Hay dos aspectos importantes a la hora de evaluar el uso innecesario de este tratamiento en hospitalizados: el riesgo potencial de efectos adversos y la generación de gastos innecesarios para el sistema salud.

*Efectos adversos:* se mencionan la enfermedad por *Clostridium difficile* (CDAD), neumonía y complicaciones óseas como osteoporosis o aumento del riesgo de fracturas. Dial y col.<sup>35</sup> encontraron en un estudio realizado en el Reino Unido, riesgo aumentado para CDAD con RR de 2,9 (IC 95% 2,4-3,4) para los inhibidores de la bomba de protones y 2,0 (IC 95% 1,6-2,7) para antagonistas H<sub>2</sub>. Mientras que otro en Canadá reveló riesgo aumentado de CDAD relacionado solo con el uso de inhibidores de la bomba de protones (OR=2,7; IC 95% 1,4-5,2).<sup>36</sup> Vale la pena anotar que no todas las evaluaciones han demostrado esta asociación.<sup>37</sup>

En cuanto a la neumonía, se ha encontrado que el uso de inhibidores de bomba de protones o antagonistas H<sub>2</sub> aumenta la frecuencia casi al doble.<sup>38</sup> Herzig y col. hallaron asociación entre terapia de supresión ácida y neumonía adquirida en el hospital en 63.878 admisiones, con significación estadística en cuanto a

inhibidores de bomba de protones (OR=1,3; IC 95% 1,1-1,4), mientras que para inhibidores H<sub>2</sub> no (OR=1,2; IC 95% 0,98-1,4).<sup>39</sup>

Por otra parte, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de fracturas. Una revisión realizada por Laine L, lo evidenció en tres estudios con el uso de inhibidores de bomba de protones, aunque la fuerza de la asociación no fue muy grande.<sup>40</sup> Hace poco un meta-análisis demostró esta asociación (OR=129; IC 95% 1,18-1,41), mientras que con el uso de antagonistas H<sub>2</sub> no la hubo (OR=1,1; IC 95% 0,99-1,23).<sup>41</sup>

**Costos:** Erstad B. y col.<sup>42</sup> los analizaron en dos fases, en la primera se realizó medición basal de estos y en la segunda se calcularon los mismos costos pero después de una intervención educativa hospitalaria que tuvo como objetivo disminuir el uso inapropiado. Las cifras fueron de USD\$ 2.272 en la primera fase y USD\$ 1.417 en la posterior. Wadibia E. y col.<sup>43</sup> por su parte examinaron el costo de la terapia inapropiada para la profilaxis de la úlcera de estrés en pacientes admitidos a una UCI y fueron calculados en USD\$ 5.084. Por último, Heidelbaugh e Inadomi<sup>44</sup> analizaron los efectos económicos de la profilaxis inapropiada en los servicios de medicina familiar y medicina interna general observando que ascendió a USD\$ 11.000 en cuatro meses.

## Recomendaciones actuales sobre profilaxis del SGI en el hospitalizado

Hay unas claras en cuanto a la UCI en razón a la mayor información científica, a diferencia de la hospitalización general, teniendo en cuenta que los factores de riesgo y la eficacia se han documentado en forma más consistente.<sup>45,46</sup> Existen pocas sociedades científicas en el mundo que ofrecen recomendaciones basadas en la evidencia. Tal vez la guía más reciente para la profilaxis de la úlcera de estrés fue publicada por la ASHP en 1999, donde no se autoriza para el paciente médico o quirúrgico que no se encuentre hospitalizado en UCI.<sup>18</sup>

Un campo en el cual existen recomendaciones generales en cuanto a la prevención de SGI es en el de los

pacientes que reciben AINES. Al respecto *The American College of Gastroenterology* publicó sus guías en las cuales las medidas preventivas dependen del riesgo de complicaciones relacionadas con la ingesta crónica de AINES. El paciente se clasifica en tres categorías de riesgo: alto para aquellos con historia de úlceras complicadas o con más de dos factores de riesgo; medio, cuando concurren uno o dos de los siguientes factores: edad > 65 años, dosis altas de AINES, historia de úlcera no complicada y uso concomitante de aspirina, corticoides o anticoagulantes; bajo, cuando no hay ninguno de los factores de riesgo mencionados. De tal forma que en este último no está indicada la terapia de supresión ácida, en los de riesgo medio se aconseja profilaxis con misoprostol o inhibidores de bomba de protones y en los de alto está indicada también la terapia de supresión ácida con misoprostol o inhibidores de bomba de protones y además se sugiere una alternativa a AINES, por ejemplo, un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX2).<sup>47</sup>

Se destaca el documento *Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis* actualizado en 2008 que da recomendaciones en cuanto al SGI en el paciente crítico<sup>48</sup> (**Tabla 1**). Otro documento importante es *Management of acute upper gastrointestinal bleeding: NICE guidance*.<sup>49</sup> En este se recomienda dar terapia de supresión ácida (antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o IBP) para la prevención primaria de la hemorragia gastrointestinal alta en pacientes graves ingresados en UCI. Si es posible, utilizar la forma oral del medicamento, basado en evidencia de muy baja calidad de estudios controlados aleatorios y en datos económicos de aplicación parcial y con serias limitaciones.

Por último, aunque no está explícito en las guías de manejo, se ha demostrado que la implementación de diversas medidas para disminuir el uso inadecuado de terapia de supresión ácida puede ser benéfica. En un estudio de antes y después se demostró que el uso de una guía estandarizada al ingreso del paciente al hospital, redujo el inicio impropio de inhibidores de bomba de protones en un 10% (p=0,001).<sup>50</sup> También se han demostrado disminuciones significativas en el uso inadecuado después de intervenciones de farmacia, para la aplicación de guías en hospitalización.<sup>51,52</sup> Por

**Tabla I. Profilaxis del sangrado gastrointestinal en el paciente crítico**

	Recomendación Clase I	Recomendación Clase II	Recomendación Clase III
¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de úlcera de estrés y qué pacientes requieren profilaxis?	Se recomienda la profilaxis para todos los pacientes con: 1. Ventilación mecánica 2. Coagulopatía 3. Lesión cerebral traumática 4. Lesiones graves por quemadura	Se recomienda la profilaxis para todos los pacientes de UCI con: 1. Politrauma 2. Sepsis 3. Insuficiencia renal aguda	Se recomienda la profilaxis para todos los pacientes de UCI con: 1. ISS >15 (Injury Severity Score) 2. Tratamiento con esteroides a dosis altas (> 250 mg hidrocortisona o equivalente por día) 3. En pacientes seleccionados no es necesaria la profilaxis
¿Existe un agente preferido para la profilaxis de la úlcera de estrés? Si es así, ¿cuál es?	No hay diferencia entre los antagonistas H <sub>2</sub> , agentes citoprotectores y algunos inhibidores de la bomba de protones. Los antiácidos no deben utilizarse como profilaxis de úlcera de estrés	Los compuestos que contienen aluminio no deben utilizarse en pacientes en diálisis	La alimentación enteral por sí sola puede ser insuficiente para la profilaxis de úlcera de estrés
¿Cuál es la duración de la profilaxis?	No hay recomendaciones de nivel I	Mientras dure la ventilación mecánica o la estancia en UCI	Hasta ser capaz de tolerar la nutrición enteral

lo tanto, se deben realizar aquellas que mejoren el uso de esta terapia en el paciente hospitalizado.

Fuerza de las recomendaciones, Clase I: ensayo clínico prospectivo y aleatorio; clase II: estudio prospectivo no comparativo o uno retrospectivo basado en datos fiables; clase III: serie de casos retrospectiva o revisión de bases de datos.<sup>48</sup>

## Referencias

- Marik P, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38:2222-28.
- Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Jul 1; 64(13):1396-400.
- Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med.* 2002 Jun; 30(6 Suppl):S351-5.
- Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2001;119(4):1222-41.
- Metz DC. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jan; 21(1):11-8.
- Quenot JP, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU?. *Curr Opin Crit Care.* 2009; 15:139-43.
- Amaral MC, Favas C, Alves JD, Riso N, Riscado MV. Stress-related mucosal disease: Incidence of bleeding and the role of omeprazole in its prophylaxis. *Eur J Int Med.* 2010; 21(5):386-88.
- Qadeer MA, Richter JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med.* 2006 Jan; 1(1):13-20.
- Herzig SJ, Vaughn BP, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for nosocomial gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 13; 171(11):991-7.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med.* 1994 Feb 10; 330(6):377-81.
- Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group. Crit Care Med.* 1999 Dec; 27(12):2812-7.
- Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002 Jun; 30(6 Suppl):S362-4.
- Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2005 Mar; 20(1):35-45.
- Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 May 15; 62(10 Suppl 2):S11-7.
- Terdiman JP, Ostroff JW. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: a case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Med.* 1998 Apr; 104(4):349-54.
- Estruch R, Pedrol E, Castells A, Masanes F, Marrades RM, Urbano-Marquez A. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward. *Scand J Gastroenterol.* 1991 Aug; 26(8):819-26.
- Grau JM, Casademont J, Fernandez-Sola J, Cardellach F, Urbano-Marquez A. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding in patients admitted to a general hospital ward. Comparative study of sucralfate and cimetidine. *Scand J Gastroenterol.* 1993 Mar; 28(3):244-8.
- ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm.* 1999 Feb 15; 56(4):347-79.

19. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19; 338(12):791-7.
20. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO, et al. Randomized, double blind comparison of immediate-release omeprazole-oral suspension versus intravenous cimetidina for prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005; 33(4):760-65.
21. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, Guyatt GH. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill. A meta-analysis. *Am J Med.* 1991 Nov; 91(5):519-27.
22. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding. A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13 Suppl 2:S44-55.
23. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275 (4): 308-14.
24. Lin P, Chang Ch, Hsu P, Tseng P, Huang Y. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonist for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38(4): 1197-1205.
25. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother.* 2006 Jul-Aug; 40(7-8):1261-6.
26. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000 Nov; 95(11):3118-22.
27. Noguero Asensio A, Rodríguez Barrientos R, Zelaya Castro P, Sanchez Sempere A, Antuna Blanco F, Lutz Garcia E, et al. [Use of acid-suppressive medications in hospitalized patients]. *An Med Interna.* 2002 Nov; 19(11):557-60.
28. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 May 15; 21(10):1203-9.
29. Khudair IF, Sadiq ND, Hanssens YI. Prescribing pattern of acid suppressive medications for medical inpatients in a teaching hospital in Qatar. *Saudi Med J.* 2009 Jan; 30(1):125-9.
30. Zeitoun A, Zeineddine M, Dimassi H. Stress ulcer prophylaxis guidelines: Are they being implemented in Lebanese health care centers? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2011; 2(4): 27-35
31. Bez C, Perrottet N, Zingg T, Leung Ki EL, Demartines N, Pannatier A. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department. *J Eval Clin Pract.* 2013 Apr; 19(2):374-8.
32. Gupta R, Garg P, Kottoor R, Munoz JC, Jamal MM, Lambiase LR, et al. Overuse of Acid Suppression Therapy in Hospitalized Patients. *South Med J.* 2010; 103(3): 207-11.
33. Hussain S, Stefan M, Visintainer P, Rothberg M. Why Do Physicians Prescribe Stress Ulcer Prophylaxis to General Medicine Patients? *Sout Med J.* 2010; 103(11): 1103-10.
34. Issa I, Soubra O, Nakkash H, Soubra L. Variables Associated with Stress Ulcer Prophylaxis Misuse: A Retrospective Analysis. *Dig Dis Sci.* 2012 Oct; 57(10):2633-41.
35. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA.* 2005 Dec 21; 294(23):2989-95.
36. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ.* 2004 Jul 6; 171(1):33-8.
37. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization for Clostridium difficile-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2006 Nov 15; 43(10):1272-6.
38. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004 Oct 27; 292(16):1955-60.
39. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009 May 27; 301(20):2120-8.
40. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures?. 2009 Mar; 104 Suppl 2:S21-6.
41. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of Acid-Suppressive Drugs and Risk of Fracture: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Fam Med.* 2011; 11(9): 257-67.
42. Erstad BL, Camamo JM, Miller MJ, Webber AM, Fortune J. Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. *Crit Care Med.* 1997 Oct; 25(10):1678-84.
43. Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE, Mooss AN. Economic impact of inappropriate histamine 2-receptor antagonist use. *Clin Ther.* 1997 Sep-Oct; 19(5):1085-91.
44. Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct; 101(10):2200-5.
45. Saultz A, Judkins DZ, Saultz JW, Fashner J. What GI stress ulcer prophylaxis should we provide hospitalized patients?. *J Fam Prac.* 2007; 56(1): 51-2.
46. Kleb FH, Scholmerich J. Future expectations in the prophylaxis of intestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22(2):373-87.
47. Lanza F, Chan F, Quigley E. Guidelines for prevention of NSAID-Related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(3): 728-38.
48. Guillaumondegui OD, Gunter OL Jr, Bonadies JA, Coates JE, Kurek SJ, De Moya MA. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis [monografía en Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008 [citado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://guidelines.gov/content.aspx?id=12635>.
49. Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A, Higgins B, Palmer K. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012 Jun 13; 344:e3412.
50. Yachinski PS, Farrell EA, Hunt DP, Reid AE. Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding: effect of standardized guidelines on prescribing practice. *Arch Intern Med.* 2010 May 10; 170(9):779-83.
51. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Hossein Talasaz A, Tabefar H, Hendoiee N. Descriptive Analysis of a Clinical Pharmacy Intervention to Improve the Appropriate Use of Stress Ulcer Prophylaxis in a Hospital Infectious Disease Ward. *J Manag Care Pharm.* 2010; 16(2):114-21.
52. Coursol C, Sanzari S. Impact of Stress Ulcer Prophylaxis Algorithm Study. *Ann Pharmacother.* 2005; 39:810-6.

# PERCEPCIÓN DE LA EPILEPSIA POR GRUPOS INDÍGENAS: CONCEPTUALIZACIONES CLÍNICAS

Eduardo Palacios S.MD\*, Leonardo Hernández MD\*\*, Rosana Solano Peláez MD\*\*\*

## Resumen

La epilepsia cursa con altas tasas de incidencia y prevalencia; hay más de 50 millones de personas diagnosticadas a nivel mundial. Desde los evangelios y durante la edad media y el renacimiento, predominaron los tratamientos mágicos y religiosos ante crisis epilépticas; durante el siglo XX, algunas poblaciones indígenas siguieron manejando esta enfermedad con rituales. *Objetivo:* revisión ampliada de la literatura sobre la percepción de los indígenas acerca de la epilepsia y sus manifestaciones clínicas. *Métodos:* revisión documental ampliada de estudios cualitativos y de revisión de tema, publicados entre 1977 y 2013. *Resultados:* de 73 publicaciones, 50 cumplieron con los criterios de selección, de estas 22 eran revisiones del tema, 11 estudios cualitativos y descriptivos, y 17 documentos conformados por libros, memorias de congresos, monografías y documentos de la Organización Mundial de la Salud seleccionados de las citas bibliográficas de los artículos escogidos. Se encontró que las tribus indígenas en África piensan que la epilepsia se origina en el mal de ojo, hechizo o brujería; en Asia la medicina tradicional china la atribuye a procesos físicos que bloquean el sistema cardíaco y en la India el ayurveda a eventos psicofisiológicos. En América (sur y centro) los incas peruanos hacen una buena descripción en cuanto al origen, clínica y diagnóstico, en Bolivia los chipayas identifican factores desencadenantes de crisis y establecen un pronóstico, aunque la etiología la atribuyeron a un mal espíritu. Los mayas en Méjico y los kamayurá en Brasil le dieron una connotación mágico-religiosa. *Conclusiones:* se encontró una fuerte concepción mágica en todas las tribus del territorio africano, mientras en América hay diferencias entre los grupos, unos con concepciones de origen orgánico como los incas del Perú y otras culturas como maya, uru-chipaya y kamayurá con percepción mágico-religiosa.

*Palabras clave:* indígenas, epilepsia, etnología.

## PERCEPTIONS ABOUT EPILEPSY OF INDIGENOUS GROUPS: CLINICAL CONCEPTUALIZATIONS

### Abstract

Epilepsy has high rates of incidence and prevalence. Worldwide there are more than 50 million people diagnosed with this condition. From the gospels to the middle ages and the renaissance, magic and religious treatments were predominant for epileptic crises. During the 20th century, some indigenous populations have continued managing this disease through rituals. *Objective:* an extensive review of literature on the perception of indigenous people about epilepsy and its clinical manifestations. *Methods:* broad documental review of qualitative assays and topic reviews, published between 1977 and 2013. *Results:* of 73 publications, 50 met the selection criteria, and of these 22 were reviews of this topic, 11 were descriptive qualitative studies and 17 were documents conformed by books, congress memories, monographs and World Health Organization documents selected of the bibliographic cites of chosen articles. It was found that African indigenous tribes believe epilepsy is due to an evil eye spell, possession or bewitchment; in Asia,

Fecha recibido: junio 26 de 2013 - Fecha aceptado: septiembre 5 de 2013

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

\*\* Coordinador encargado del Servicio de Neurología, Hospital de San José. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

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

Chinese traditional medicine attributes the cause to physical processes which block the cardiac system; Ayurveda to physiological and psychological events and in America (South and Central) the Peruvian Incas make a good description regarding origin, clinical features and diagnosis; in Bolivia the Chipayas identify triggering factors of crises and establish a prognosis, although they attribute etiology to an evil spirit. The Mayas in Mexico and the Kamayurá in Brazil gave epilepsy a magical-religious connotation. *Conclusions:* a strong magical conception was found in all the tribes of the African territory, while there are differences between groups in America, some with organic origin conceptions such as the Incas from Peru and other such as the Maya, Uru-Chipaya and Kamayurá cultures which have a magical-religious perception.

*Key words:* indigenous population, epilepsy, ethnology.

## Introducción

La epilepsia es una de las principales enfermedades neurológicas con altas tasas de prevalencia e incidencia y constituye un importante problema de salud pública.<sup>1</sup> Se estima que el 80% de los 50 millones de personas con epilepsia en todo el mundo, viven en países en desarrollo.<sup>2,3</sup> Es también una de las condiciones reconocidas más antiguas del mundo, históricamente atribuida a la posesión sagrada o demoníaca, un castigo divino, brujería o de contagio, y se asocia con el miedo, la vergüenza, la culpa y el misticismo.<sup>4,5</sup> En muchas sociedades se entiende que es crónica e incurable, pero controlable.<sup>6-8</sup>

El término epilepsia procede del griego “epilambanein” y significa ser sobrecogido o poseído bruscamente por fuerzas exteriores, expresando la concepción animista que desde tiempos inmemoriales asoció esta enfermedad con fuerzas sobrenaturales y gestó uno de los estigmas fijados con más solidez en el inconsciente colectivo de la humanidad.<sup>9</sup>

Hipócrates intentó refutar la conexión entre la epilepsia y lo divino argumentando contra las creencias acerca de los poderes místicos atribuidos a las personas con esta enfermedad y la causalidad divina del trastorno. Sin embargo, a lo largo de la historia de la humanidad diferentes informes anecdóticos asociaron el tratamiento de la enfermedad con elementos religiosos. Así, desde los evangelios, en la edad media y el renacimiento, predominaron los tratamientos mágicos y religiosos para las personas que sufrían de crisis epilépticas; y durante el siglo XX se continuó asociando el manejo religioso para este mal.<sup>10</sup>

La comprensión acerca de la conceptualización de la enfermedad está limitada por falta de pruebas documentales, así como también por la renuencia de algunos pacientes y gente del común a admitir sus creencias verdaderas. En comunidades subdesarrolladas, se ha visto una fuerte aceptación de lo sobrenatural como una de las causas de la epilepsia<sup>11</sup>, hipótesis corroborada por algunos estudios: el Shona (*Gelfland, 1973*)<sup>12</sup> puede verse como la venganza de los antepasados agraviados, el yoruba en Nigeria (*Osuntoku, 1977*)<sup>13</sup> es el signo de la visita del diablo y muchos pacientes en un estudio en Iraq (*Hamdi y col. 1977*)<sup>14</sup>, consideran la enfermedad debida a “los poderes, el fantasma, o el mal de ojo.” En la India (*Virmani y col. 1977*)<sup>15</sup>, el 6% de los enfermos más pobres y no menos del 35% de sus familiares la consideran debida a causas sobrenaturales (no definidas). En Ecuador (*Estrella, 1977*)<sup>16</sup> ciertos casos creen que tienen causa sobrenatural. De hecho, las etiologías naturales las aceptan algunas comunidades, muchas veces junto con las sobrenaturales. En Kenya, por ejemplo, algunos que han sufrido accidentes reconocen que el “golpe en la cabeza” puede ser una de las razones de su enfermedad y también que la herencia puede ser un factor causal natural. Las huellas de esta creencia permanecen en muchos lugares, como Madagascar, Tanzania (*Jilek-Aall y col. 1979*)<sup>17</sup> y Nigeria (*Arawatife y col. 1985*).<sup>18</sup> En el caso particular de los pueblos indígenas americanos, afirman Carod y Vázquez (2007) que la epilepsia no se disoció de una conceptualización relacionada con creencias religiosas. Sin embargo, existen escasos estudios sobre el tema, así como de los conocimientos, las actitudes y las prácticas sobre este padecimiento.<sup>19</sup> A continuación se presenta una revisión sobre la percepción que



poseen los indígenas de la epilepsia y sus manifestaciones clínicas en África y América.

## Métodos

**Criterios de elegibilidad:** estudios cualitativos y de revisión de tema publicados desde 1977 hasta 2013, que hicieran relación con cualquier grupo de edad; solo se tomaron en cuenta artículos en español e inglés. Así mismo se buscaron investigaciones acerca de los conceptos clínicos que poseen los grupos indígenas. **Fuentes de información:** la búsqueda se realizó en *Medline*, *Lilacs*, *Google Académico* y citas bibliográficas de artículos escogidos, revisando los documentos allí referenciados. Los términos utilizados fueron: en *Medline* (PubMed): “Epilepsy”[Mesh] AND “Indians, South American”[Mesh], epilepsy indigenous, epilepsy Indians. *Lilacs*: anthropological and epilepsy, traditional and epilepsy. *Google*: indigenous and epilepsy.

**Selección de los estudios:** se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos escogiendo los que cumplieran con los criterios de elegibilidad, así como las referencias de los artículos escogidos y con base en el título se tomaron los elegibles. Después se procedió

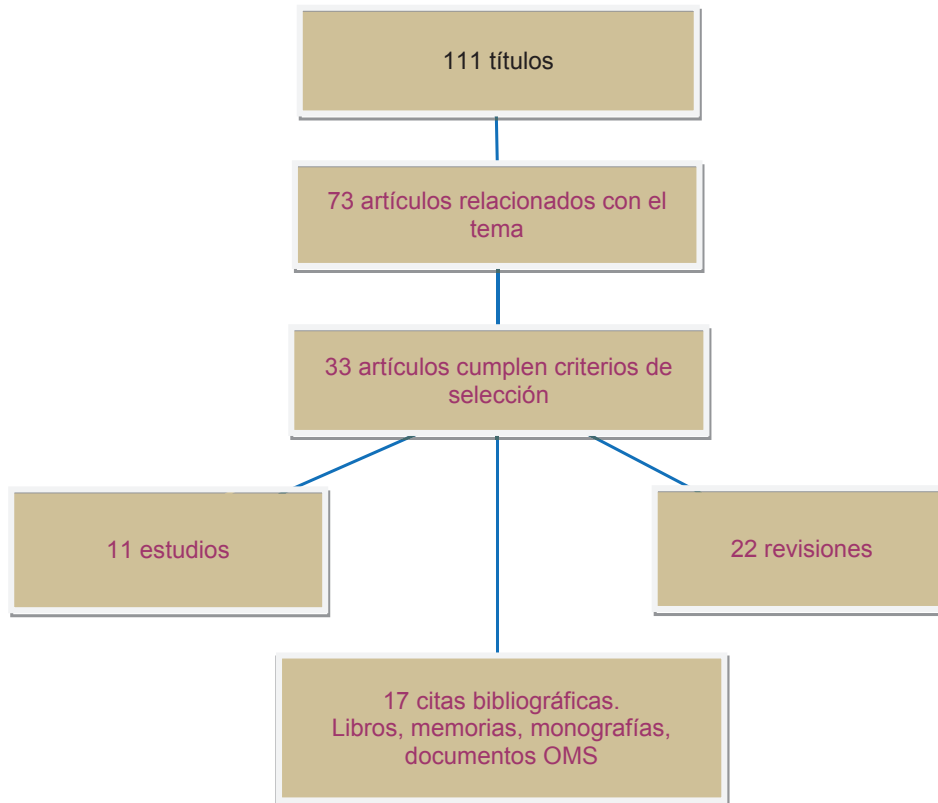
a su búsqueda y revisión y se seleccionaron los que reunían las condiciones requeridas. En cada artículo se identificó la información del autor, año de publicación, población, tipo de estudio y conclusiones. Según la legislación Colombiana esta investigación se considera un estudio sin riesgo por lo cual no requirió de valoración por el comité de ética institucional.

## Resultados

En la búsqueda realizada con los términos descritos se identificaron 111 títulos, de estos se revisaron los resúmenes de 73 por ser sugestivos de contener información relacionada con la percepción que poseen los indígenas acerca de la epilepsia y sus manifestaciones clínicas. Posterior a esta revisión se escogieron 33 artículos por cumplir con los criterios de selección. De estos, 22 eran de revisión y 11 estudios que tres eran descriptivos y ocho cualitativos (**Tabla 1**). También se revisaron las citas bibliográficas de dichos artículos escogiendo 17 documentos conformados por libros, memorias de congresos, monografías y documentos de la Organización Mundial de la Salud, cuyos resultados se analizan a continuación.

**Tabla 1.** Clasificación de artículos

Autor	Título	Revista	Año	Tipo de estudio
Caveness W	Survey of public attitudes towards epilepsy in 1979 with an indication of trends over the last thirty years	Epilepsia	1980	Descriptivo
Jacoby A	Meanings of epilepsy in its sociocultural context and implications for stigma: findings from ethnographic studies in local communities in China and Vietnam	Epilepsy & Behavior	2000	Cualitativo
Jacoby A	Meanings of epilepsy in its sociocultural context and implications for stigma: findings from ethnographic studies in local communities in China and Vietnam	Epilepsy & Behavior	2008	Cualitativo
Mushi a D	Social-cultural aspects of epilepsy in Kilimanjaro Region, Tanzania: Knowledge and experience among patients and carers	Epilepsy & Behavior	2011	Cualitativo
Jilek-Aall L	Clinical and genetic aspects of seizure disorders prevalent in an isolated African population	Epilepsia	1979	Descriptivo
Arawatife A	Epilepsy and psychosis: a comparison of societal attitudes	Epilepsia	1985	Cualitativo
Carod F	An Anthropological Study about Epilepsy in Native Tribes from Central and South America	Epilepsia	2007	Cualitativo
Carod a F	Pensamiento mágico y epilepsia en la medicina tradicional indígena	Rev Neurol	1998	Cualitativo
Carod-Artal FJ	Estudio etnográfico sobre las enfermedades neurológicas y mentales entre los urus-chipayas del altiplano andino	Rev Neurol	2005	Cualitativo
Millogo A	Epilepsy and traditional medicine in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)	Acta Neurologica Scandinavica	2004	Descriptivo
Baskind R	Epilepsy care in Zambia: a study of traditional healers	Epilepsia	2005	Cualitativo



**Figura 1.** Selección de artículos.

## África

*Noroeste de Camerun y sur de Nigeria:* en estas zonas habitan las etnias bassá, ffulve y bambiliké para quienes el origen de la epilepsia se basa en un pensamiento mágico, siendo el mal de ojo, el hechizo y la brujería la fuente de la enfermedad.<sup>20</sup> En África central y subsahariana se conoce como “kin doki” y es producida por el mal de ojo o hechizo, el cual puede ser emitido por un enemigo o familiar enemistado, generando enfermedad y convulsiones. Para prevenirlas los curanderos y los iniciados realizan cortes en la cara de los afectados creando cicatrices, para que las malas influencias se fijen en estas y no en los ojos, evitando así el mal de ojo. En la Nigeria rural se utiliza un tratamiento tradicional para las crisis febriles, el cual ha caído en desuso en las últimas décadas. Consiste en tomar una infusión de diversas plantas mezcladas con orina de vaca diluida en licor fermentado de maíz, algunos niños que la han recibido han presentado intoxicación por la acción de la nicotina del tabaco mezclada con el alcohol.

*Sur de Tanzania:* allí tiene su asentamiento la etnia wangoni<sup>21</sup> en donde la epilepsia y convulsión van ligadas al mal de ojo, producido por alguien cercano en la comunidad, a veces incluso de modo inconsciente. Bajo el mal de ojo la persona perderá el sentido, caerá al suelo, emitirá espuma y se volverá rígida. En swahili este hecho se denomina ‘kifafa’ que correspondería a nuestro término crisis o convulsión. Ante esta situación, el brujo de la tribu, ‘mganga’ en swahili, y la familia del afectado deben reunirse para establecer quién es el causante de ese maleficio. Una vez identificado se procede a realizar el ritual de curación tanto al epiléptico como al causante del mal. Este último debe someterse a la depilación completa del cuerpo, si no lo acata es desterrado y el epiléptico es aceptado pero con los estigmas que conlleva la enfermedad.<sup>22</sup> Entre los waporos, también en Tanzania, creen que la epilepsia tiene afinidad por la luna, algunos asistentes al Mahenge Clinic for Epilepsy refieren que la mayoría de las crisis suceden en la fase de luna llena, mientras otros las refieren en la luna nueva. En 1994 se llevó a cabo un estudio en el área de influencia de Mahenge y

en Ruha una zona remota donde no se ha establecido clínica de epilepsia, que presenten alta prevalencia de la afección. En Ruha la mayoría de los enfermos se veían tímidos, deprimidos y malhumorados, mientras los que recibían tratamiento en la clínica de epilepsia Mahenge permanecían alegres y bien integrados a su vida familiar normal.<sup>23</sup>

## América

*Paraguay:* en la región del Chaco paraguayo, Bolivia y la provincia de Misiones en Argentina<sup>24</sup> los guaraníes son conocedores de una amplia gama de “yuyos”<sup>25</sup>, plantas medicinales que aplican a una gran variedad de patologías.

La epilepsia se considera una entidad mágico-religiosa y es concebida como un desequilibrio entre el alma sagrada y el alma animal presentes en cada individuo, casi siempre provocado por alguna influencia maléfica de algún enemigo externo a la comunidad o de un pariente enemistado. El “paye” o chamán realiza un rito en el que produce un trance con alucinógenos y establece la naturaleza de la enfermedad y cómo hay que curarla. El tratamiento se basa en la ingesta de un preparado nativo que incluye la raíz de ‘caaré’ (*Chenopodium ambrosioides*, nombre vulgar, té de los jesuitas), hojas de ‘curaturá’ (*Fagara hiemalis*, nombre vulgar, naranjillo) y hojas de ‘ysaú caá’ (*Poiretia tetraphylla*, nombre vulgar, té de la pampa), que se administra en forma indefinida y se complementa con una dieta rica en sopa de verduras, huevos, dulce de calabaza y frutas en general. Los condimentos y bebidas alcohólicas se consideran alimentos prohibidos.<sup>22</sup>

*Perú:* sonko nanay o enfermedad del corazón representa en lengua quechua (usada por los incas) la descripción de un evento epiléptico. Sonko tiene diferentes significados: corazón, mente, memoria y algunas veces cerebro. Es el axis o centro del cuerpo humano y al mismo tiempo de la mente, colocado en un área difusa en la región precordial. Nanay significa dolor o enfermedad. Sonko nanay se utilizó para describir eventos epilépticos y síncope. En los escritos de Garcilaso de la Vega “comentarios reales de los

incas” él describió eventos epilépticos focales “cuando hay espasmos de los ojos o un zumbido en los oídos o sacudidas en otras partes del cuerpo, puede ser difícil escuchar o ver del lado involucrado”.

Sal y Rozas investigó sobre la epilepsia en el Perú antiguo y encontró que entre los indios nativos sonko nanay podría causar la muerte, es posible que hacían referencia a la hoy conocida como muerte súbita en epilepsia. Para esta fue usado el término huañuy-onkay (enfermedad de la muerte). Los incas sabían que la epilepsia se podía presentar de diferentes maneras. Describieron los síntomas con diferentes palabras: songo-piti y songo-chiriray, para gran mal, nahuin-ampin para el petit mal, upayacurin como arresto del comportamiento y upakundiya el engaño volcánico. La causa de la enfermedad se explicaba a través de mitos o narraciones místicas en las cuales la epilepsia era el resultado de castigos divinos. Eran los mitos de Llaqui y Aya Huayra. Llaqui significa tristeza en quechua, que afecta el sonko después de una tragedia personal como la pérdida de un ser querido y el sonko enferma. Aya significa cadáver y huayra viento, este último es la venganza o castigo de los ancestros muertos por el mal comportamiento y puede castigar el sonko.<sup>26</sup>

El diagnóstico se basa en el sentido clínico y la observación de hampicamayoc (médico curandero), pero en ocasiones requiere métodos mágicos, el más sistematizado es el de cuy (cobaya) que al pasarse por el cuerpo del enfermo permite reconocer dónde está la enfermedad. Las medicinas para la curación son producto de los tres reinos sin probada actividad antiepiléptica y significado probablemente simbólico y mágico. Sonko-rumi (piedra del corazón) actúa con nivel curativo sobre sonko-nanay (enfermedad del corazón). También se empleó el polvo de los picapedreros; rumipa shonkon (granito) y pasca (piedra caliza). En los derivados del reino animal se usó carne o sangre de cóndor, llama, golondrina, zorzal, puma y perro. Entre las plantas tuvieron preferencia las odoríferas que incluye el toronjil, pimpinela, alhelí, maqué, ruda y también huayroro que son pepitas de dos colores.

En cuanto a la cirugía practicada por *sircay* (cirujano) se realizaban dos tipos: la ficticia y la real. Ambas han sido descritas en innumerables culturas. La ficticia consiste en efectuar una herida superficial en el área o zona afectada a fin de que salga el espíritu o el humor causante del mal. Dentro del campo de cirugía real está la trepanación del cráneo que plantea incógnitas básicas ¿Cuál era el propósito de la trepanación? ¿Tuvo indicaciones precisas? ¿Fue acaso parte de un hecho ritual o mágico? ¿Fue en esencia un elemento terapéutico? Es imposible dar respuestas integradas a estos interrogantes. Requieren un juicio equilibrado y una discusión objetiva. El análisis de los cráneos ha sido efectuado por varios médicos historiadores peruanos. Aquí sólo mencionaremos a F. Cabieses E. Fernández y J. Lastres.<sup>27</sup> Podemos ver con claridad la posibilidad de que hayan efectuado estas trepanaciones en casos de traumas en la cabeza cerrados o abiertos y en pacientes que sufrían de dolor de cabeza. Además, se piensa que lo más probable es que pudieran haber sido efectuadas en enfermos mentales y también para la epilepsia. Lastres afirma que la observación penetrante del indígena le hizo llegar al convencimiento de que numerosos casos de fractura conminutiva de los huesos frontales o frontoparietales traían a la larga síntomas de convulsión y es justo relacionar el traumatismo con el sistema nervioso. Por ello, la gran mayoría de trepanaciones asientan en los compartimentos anteriores del cráneo. El demonio-enfermedad localizado en los fragmentos de la fractura era lo que determinaba la convulsión o la ‘ausencia momentánea del ánimo’. Extirpando estos fragmentos cesaba el trastorno. No es de extrañar, pues, que *sircay* (cirujano) haya trepanado para curar la epilepsia. Es posible que hematomas subdurales o la epilepsia traumática, que ocasionaban dolor de cabeza, hayan inducido a trepanar el cráneo y a curar por medios racionales con una base empírica. Hoy es difícil establecer si curaban o no curaban a los pacientes; pero un interés primario es saber si intentaban curar.<sup>27,28</sup>

*Méjico:* de los aztecas la información más clara procede de los códices novohispanos, en especial el *Libellus medicinalibus indorum herbis* de Martín de la Cruz y Juan Badiano y el *Códice Florentino* de Fray Bernardino de Shagún.<sup>29</sup> En el *Libellus* se

menciona y se la consideró como una grave dolencia o debilidad del corazón y por ello recibió la denominación de *yolpapatzmizquiliztli*. Para la medicina azteca el corazón era el órgano central y en él residía el origen de las enfermedades. Sin embargo Viesca opina que en el *Libellus* puede encontrarse un intento por relacionar la epilepsia con el cerebro, al recomendar como uno de los remedios el cerebro cocido de comadreja y de zorra para transmitir las propiedades de esos animales a los epilépticos. Otro remedio animal fue el perro, el *itzcuintli*, de quien se recomendaba el empleo de su hiel. En la misma obra se aconsejó para la epilepsia el sahumero de “buen olor” del nido de ratones quemado. En el manejo herbal una de las plantas recomendadas fue el *tlatlacotic*, el *tlantlacuaye* que era extensivo a otras parálisis y aquellos padecimientos que parten del costado y se extienden al corazón. Al mismo tiempo al considerar que la epilepsia era caliente, su tratamiento debía tender a disminuir el calor y para ello se recomendó el *tlatlacotica* o el *acocoxpihuitl*.<sup>30</sup> En el estado de Chiapas, habita la etnia maya *tzeltal* constituida por unos 200.000 indígenas.<sup>31</sup> Para ellos la epilepsia se conoce como ‘*tub tub ik al*’ que traduce “quien respira con agitación”.<sup>22</sup> Es una enfermedad adquirida la mayoría de las veces en la edad adulta y permanece en la sangre. No se considera un desorden del nacimiento ni existe asociación familiar, y por lo regular aparece en una persona de la familia. Los *tzeltal* le temen porque no tiene cura.<sup>19</sup>

Desde la concepción mágico-religiosa es una enfermedad mágica que está basada en el *nagualismo*, conjunto de tradiciones según las cuales el hombre a su nacimiento es asignado a un ‘*nahual*’ o alma animal que lo acompañará y compartirá su destino. De esta manera la enfermedad tiene origen en las luchas de los *naguales* de las fuerzas del bien y del mal, estos últimos enseñarán al alma de la persona secretos de hechicería y brujería, mientras los primeros tratarán de evitarlo. Si el *nagual* compañero sobrevive a esta lucha y no muere, tendrá conocimientos de brujería y el individuo que presente crisis crónicas será considerado brujo. Aunque la enfermedad no se cura, se puede calmar con la administración de una bebida compuesta por semillas de dos hierbas conocidas como “*kaxlam tunim*”

y “cheneh pox sbil”, las cuales se toman a diario en agua fría durante una semana.<sup>22</sup>

*Bolivia:* los chipayas son un grupo étnico de origen uru que habita a 3.940 m de altitud sobre el nivel del mar, en una zona árida y salada del altiplano andino en la provincia Atahualpa, al norte del lago Coipasa, en el departamento de Oruro.<sup>32,33</sup> La epilepsia se conoce con el nombre de tukuri. Los estudios etnográficos de Carod-Artal y Vásquez-Cabrera en 2004<sup>34,35</sup>, en las entrevistas realizadas a los yatri (sabio, curandero chipaya) encontraron concepciones como que el origen del tukuri es un mal de espíritu que entra por la nariz y la cabeza en forma de remolino de viento: “Entra por malicia y a veces se queda en el hueso, el músculo o a veces en la cabeza”.<sup>36</sup>

Algunos tipos de crisis epilépticas fueron reconocidas en el mundo espiritual chipaya. El yatri describió crisis tonicoclónicas y atónicas, también oculógiras y el estado de amnesia poscrisis. Los yatris chipayas por lo regular establecen el pronóstico de las crisis: el peor ataque ocurre cuando la persona cae al piso como un muerto. También reconocen que en algunas ocasiones la persona puede morir por las crisis, las cuales se relacionan a veces con violencia doméstica o maltrato familiar, mientras otras son de origen mágico. Los yatris atribuyen el origen a varias causas, una de las cuales ocurre cuando el padre golpea fuerte a su hijo hasta hacerle perder la conciencia. Luego sufrirá crisis por una lesión cerebral ocurrida. También si se trabaja toda la noche hilando y se va a dormir a la madrugada un viento entra por la boca y la nariz, y se sufre tukuri porque se trabajó mucho. Lo que indica que los yatris identificaron la privación de sueño como precipitante de crisis.<sup>19</sup>

Existen diversas terapias naturales y mágicas para tratar el tukuri. Puede hacerse con curupancho “un insecto que viene en tiempos de lluvia”, son hormigas con alas. Este se seca y se muele, se echa en una taza con agua hervida, luego se cuele y se toma en agua tibia los martes y viernes (de nuevo en días mágicos y ceremoniales) durante tres semanas. En tiempos de lluvia aparece también una mariposa llamada jesko, la traen los ‘surazos’, olas de frío polar procedentes del sur

de Argentina que cambian en forma drástica el clima del altiplano. Se captura ese insecto, se seca, se hierve y se toma en infusión, los miércoles y viernes por la noche durante tres semanas. Un tercer tratamiento consiste en ingerir la infusión de un pájaro que aparece en tiempo de lluvia, llamado aspa, y que también llega con los surazos. Este pájaro debe tomarse hervido en su totalidad, incluidas las plumas. Otro tratamiento popular para tratar la epilepsia es tomar un pichón, cría de paloma se le corta la cabeza y se ingiere su sangre. En relación con el origen y tratamiento específico para las crisis en la infancia, el yatri relata: “Los ataques en los niños se deben a que las mamás golpean a los niños, los golpean hasta caer y por ello tienen ataques. Para tratar y curarlos, la mamá tiene que pedir perdón. Si no pide perdón la mamá, el niño va a tener ataques. Existen dos formas de pedir perdón: si se tiene ganado, hay que hacer sacrificio ritual, una wilancha. Si no se tiene ganado, hay que llorar hasta pedir perdón varios días. Hombres y mujeres piden perdón de la misma manera”. Los chipayas tienen noción de la influencia del factor genético.<sup>36</sup>

*Brasil:* Entre los indios kamayurá del alto Xingú, región triangular situada entre los ríos formadores occidentales del río xingú (von den Steinen, Ronuro y Batoví) y los dos orientales (Kuliseu y Kuluene), en el estado de Mato Grosso, a 800 kilómetros al noreste de Brasilia<sup>37</sup>, la *doença* o enfermedad de indio tiene su origen en la venganza del espíritu (*mama'e*) del animal muerto por el cazador o pescador. La epilepsia se conoce en kamayurá como *teawurup*, que significa enfermedad de tatú (armadillo), ya que se origina cuando el cazador lo mata con arco y flecha. El espíritu de este animal muerto atacará al hombre por la noche mientras duerme y le provocará una convulsión. Esta enfermedad afecta a niños, jóvenes y ancianos. Se caracteriza por episodios recurrentes con caídas al suelo, emisión de espuma por boca y sacudidas clónicas de extremidades. La enfermedad de tatú puede aparecer también en la infancia y su origen se debe a que el padre del niño afectado cazó a un tatú y el espíritu de éste atacó durante el sueño a su hijo.<sup>38</sup>

El peligro más serio de las crisis incontroladas o no tratadas es la muerte por ahogamiento, porque el trans-

porte en el área kamayurá es en botes y la economía depende de la pesca. Los pajés kamayurá (chaman) practican el ritual pajelanca, una ceremonia que consiste en colocar las manos sobre el cuerpo y la cabeza del paciente, simultáneamente ora y fuma tabaco durante el ritual esparciendo el humo sobre el cuerpo del paciente epiléptico. Este ritual es realizado con fines terapéuticos.<sup>19</sup> La *doença* de tatú se trata mediante la combinación de dos plantas, *tsimó* y *wewurú*, cuyas raíces se amasan y se diluyen en agua sin hervir; a continuación, se aplica en los ojos en forma de gotas, como norma a las cuatro horas de su preparación, durante tres días. Estas raíces también pueden administrarse por vía oral, hervidas, para inducir el vómito y evitar que se repitan las crisis; para ello se toman a diario cinco veces durante tres días. Otro tratamiento empleado es la infusión de *enamuun*, una raíz que se cuece y se ingiere cuatro veces al día (por la mañana, mediodía, tarde y a la hora de dormir) durante diez días. *Wewurú* y *enamuun* son las dos plantas más específicas para la enfermedad de tatú del adulto. Las crisis en los niños se tratan mediante la savia de una planta conocida como *kamarapalap*, que se aplica sobre la piel del niño y después sigue una serie de plegarias realizadas por el *pajé* cuando aplica la poción.<sup>38</sup>

*Norteamérica*: estudios etnobotánicos identificaron algunas plantas que fueron usadas para tratar las crisis epilépticas por nativos.<sup>39</sup> Decocciones compuestas de cálamo, flor de mono y flor cardinal fueron usadas por las mujeres iroquois como emético para la epilepsia, mientras los hombres tomaban licopodio en decocciones compuestas como anticonvulsivante.<sup>40</sup> La raíz pulverizada de pipa india fue dada a los niños cherokee. Los nativos de Delaware usaron infusión de algodoncillo para la epilepsia durante ciertas fases de la luna. Sin embargo la mayoría de estos estudios no proveen información de la enfermedad acerca del conocimiento, actitud y prácticas de los nativos norteamericanos.<sup>19</sup>

## Asia y Europa

En la tradición ayurveda, el famoso médico hindú Sushruta en el siglo sexto antes de Cristo describió algunas formas clínicas de epilepsia. Le atribuyó causas psicofisiológicas a la epilepsia. La medicina

tradicional china considera causas físicas como un viento o moco que bloquea el sistema cardíaco.<sup>41</sup> En la tradición judeo-cristiana, ha sido considerada como un castigo divino, por los pecados cometidos. El neurólogo francés Lhermitte estableció la indicación del exorcismo para casos genuinos de posesión demoníaca como diagnóstico diferencial de síndromes de origen no diabólico. En Europa antigua y en la edad media, además de la connotación mágica, la epilepsia fue referida como la enfermedad de la luna.<sup>23</sup>

## Discusión

Los análisis transculturales en neurología<sup>42</sup>, suponen una vía de comprensión de las diferentes concepciones, tratamientos y efectos sociales que cada patología neurológica, en este caso la epilepsia, provoca en cada cultura. Aunque el pensamiento mágico sobre la epilepsia en las culturas indígenas ancestrales se ha visto modificado por la presencia del hombre blanco, coexistiendo en la actualidad con el tratamiento tradicional y científico occidental<sup>43</sup>, la base del éxito de cualquier estudio epidemiológico<sup>44</sup> se centra en el conocimiento previo de la concepción.<sup>22</sup> Es lo que se pretende con el presente trabajo al explorar el conocimiento actual y la concepción que de la epilepsia poseen los grupos indígenas alrededor del mundo. Para tal fin se realizó la búsqueda descrita con anterioridad y se encontraron estudios cualitativos tipo etnográficos y revisiones realizadas en poblaciones indígenas en países de los continentes americano y africano. Allí se describe la causa de la epilepsia concebida desde un pensamiento mágico en las tribus de los países de África, siendo el mal de ojo, el hechizo y la brujería fuentes de la enfermedad. También en algunas regiones de Tanzania tienen la creencia que existe afinidad por la luna apareciendo las crisis en la fase de luna llena.

En contraste, las etnias indígenas de los países de América han atribuido el origen de la enfermedad a diferentes fuentes, así por ejemplo los guaraníes en Paraguay la conciben como una entidad mágico-religiosa con un desequilibrio entre el alma sagrada y el alma animal provocado por una influencia maléfica. Por el contrario los pueblos incas del Perú usaron el sonko nanay para describir los eventos epilépticos y síncope,

siendo el sonko el corazón, mente y algunas veces el cerebro, y el nanay dolor o enfermedad quedando claro el concepto de tipo orgánico aunque la causa fue explicada a través de mitos o narraciones místicas. De la misma manera los aztecas en Méjico la consideraron como una grave dolencia del corazón y también hicieron intentos por relacionarla con el cerebro al recomendar uno de sus remedios el cerebro cocido de comadreja. De forma similar los mayas consideraron la epilepsia como una enfermedad adquirida que permanece en la sangre y no tiene asociación familiar. Aunque desde la concepción mágico-religiosa está basada en el nagualismo, tradición según la cual a cada hombre al nacer le es asignada el alma de un animal que lo acompañará y la epilepsia es el resultado de la lucha entre naguales. Por último los uru-chipayas en Bolivia le atribuyen la causa a un mal de espíritu que entra por la nariz y se queda en los huesos, músculo o en la cabeza. Sin embargo algunas crisis fueron relacionadas con violencia doméstica o maltrato y también identificaron la privación de sueño como precipitante de crisis.

Entre todos los uru-chipayas y los incas hicieron descripciones semiológicas bien definidas de las diferentes crisis epilépticas que están bien relacionadas con las clasificaciones actuales. Así mismo formularon el pronóstico de la enfermedad de acuerdo con el tipo de crisis.

A pesar de que no se estudió en forma específica el estigma social asociado con la epilepsia, en África, en la región del sur de Tanzania, las personas que no se someten al rito de curación, tal vez por la creencia en el contagio de la epilepsia, son discriminadas. No se encontró ninguna evidencia de los temores de contagio en la población nativa de América central y del sur.<sup>45-48</sup> En general el tratamiento, además de los ritos mágicos, se basa en preparaciones con elementos extraídos de los tres reinos, aunque se encontró información acerca de trepanaciones realizadas en Perú.

## Conclusión

La epilepsia ha sido reconocida como una entidad única por la mayoría de las culturas y sociedades. Con-

siderada una de las enfermedades más temidas de la humanidad, desde tiempos antiguos se ha visto como su causa la posesión demoníaca o la venganza y el castigo por las fuerzas sobrenaturales<sup>23,49</sup>, lo que también ocurre en las poblaciones indígenas. Sin embargo, en la información obtenida en la presente revisión se resalta una fuerte concepción mágica lo que también ocurre en todas las tribus del territorio africano, mientras en América se encontraron diferencias entre los diferentes grupos, teniendo los incas en el Perú una medicina racional y con buenas calidades semiológicas, los síntomas fueron definidos, con similitudes entre sonko nanay y las nociones actuales sobre un episodio ictal. Los incas en contraste con otras culturas, no invocaron la posesión demoníaca como causa de la epilepsia<sup>26,50</sup>, a diferencia de otras como la maya y los uru-chipayas que le atribuyeron la causa basada en el nagualismo o a un mal de espíritu.

## Referencias

1. Medina C. Epilepsia aspectos clínicos y psicosociales. Bogotá: Panamericana; 2004.
2. WHO. Epilepsy: an historical overview. Ginebra: World Health Organization; 2001.
3. Satish J. Priority of Epilepsy Research in Asia. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 1):46-7.
4. Al-Adawi S, Al-Maskari M, Martin R, Al-Namani A, Al-Riyami K, Hussaini AA. Attitudes of Omani physicians to people with epilepsy. *Neurosciences*. 2000;5(1):18-21.
5. Caveness W, Gallup G. A survey of public attitudes towards epilepsy in 1979 with an indication of trends over the last thirty years. *Epilepsia*. 1980;21(5):509-18.
6. Jacoby A, Wang W, Vu TD, Wu J, Snape D, Aydemir N, Parr J, et al. Meanings of epilepsy in its sociocultural context and implications for stigma: findings from ethnographic studies in local communities in China and Vietnam. *Epilepsy Behav*. 2008 Feb;12(2):286-97.
7. Choi-Kwon S, Park KA, Lee HJ, Park MS, Lee CH, Cheon SE et al. Familiarity with, knowledge of, and attitudes toward epilepsy in residents of Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand*. 2004; 110(1):39-45.
8. Mushi D, Hunter E, Mtuya C, Mshana G, Aris E, Walker R. Social-cultural aspects of epilepsy in Kilimanjaro Region, Tanzania: knowledge and experience among patients and carers. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb; 20(2):338-43.
9. Dueñas J. Epilepsia: Historia y sociedad. *Rev. Hosp. Psiquiátr. La Habana*. 1999; 40(2): 171-77.
10. Devinsky O, Lai G. Spirituality and Religion in Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 May; 12(4):636-43.
11. Shorvon SD, Farmer PJ. Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects *Epilepsia*. 1988; 29 Suppl. 1:S36-54.
12. Gelfland M. Epilepsy in the African *Central Afr J Med*. 1973;3:11-2.
13. Osuntokun B. Epilepsy in the African continent. In: Penry JK, editor. *Epilepsy-The Eighth International Symposium*. New York: Raven Press; 1977. p. 365-78.
14. Hamdi H, Al-Husaini A, Al-Hadithi F. The epilepsies: clinical and epidemiological aspects/availability and desirability of services. In: Penry JK, editor. *Epi-*

- lepsy: The Eighth International Symposium*. New York: Raven Press; 1977. p. 393-9.
15. Virmani V, Kaul V, Juneja J. Sociocultural and economic implications of epilepsy in India. In: Penry JK, editor. *Epilepsy: The Eighth International Symposium*. New York: Raven Press; 1977. p. 385-92.
  16. Estrella E. Medicina aborígen: la práctica médica aborígen de la Sierra Ecuatoriana. Quito, Ecuador : Epoca; 1977.
  17. Jilek-Aall L, Jilek W, Miller J. Clinical and genetic aspects of seizure disorders prevalent in an isolated African population. *Epilepsia*. 1979 Dec; 20(6):613-22
  18. Arawatife A, Longe A, Arawatife M. Epilepsy and psychosis: a comparison of societal attitudes. *Epilepsia*. 1985; 26:1-9.
  19. Carod F, Vázquez C. An Anthropological study about epilepsy in native tribes from Central and South America. *Epilepsia*. 2007;48(5):886-93.
  20. Gerrits C. Epilepsy care in a non-clinical setting. A medical-anthropological study among the Bassa and the Kpelle in the rainforest of Liberia, west Africa. *Trop Geogr Med*. 1994; 46(suplemento):S13-7.
  21. Ebner E. The history of the Wangoni and their origin in the South African Bantu tribes. Peramiho [Tanzania]: Benedictine Publications Ndanda; 1987.
  22. Carod FJ, Vázquez-Cabrera C. Pensamiento mágico y epilepsia en la medicina tradicional indígena. *Rev Neurol*. 1998; 26(154):1064-8.
  23. Jilek-Aall L. *Morbus Sacer* in Africa: Some religious aspects of epilepsy in traditional cultures. *Epilepsia*. 1999;40(3):382-6.
  24. Vara A. Corrientes en el mundo guaraní: todo es historia. Buenos Aires: Alemann SRL; 1985.
  25. González Torres DM. Catálogo de plantas medicinales y alimentarias y útiles usadas en Paraguay. Asunción: Comuneros; 1981.
  26. Burneo JG. Sonko-Nanay and epilepsy among the Incas. *Epilepsy Behav*. 2003 Apr; 4(2):181-4.
  27. Cruz-Campos G. Concepción y evolución histórica de la epilepsia en el Perú precolombino y del Virreinato. *Rev Neurol*. 1998;27(159):862-66.
  28. Pomata H, Campos M. Epilepsy in pre-Columbian times. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:671-3.
  29. De la Cruz MJB, Sahagun Bd. *Libellus medicinarum alibus in dorum herbis y Códice Florentino*. México : Instituto Mexicano del seguro social, Editorial Giunti Barberá; 1979.
  30. Rodríguez-Sala ML, Cuevas NS. En torno a un tratamiento de la epilepsia en la Nueva España: el uso del cráneo humano por tres médicos en Puebla, 1702. **Rev Mex Neuroci**. 2012; 13(5): 286-93.
  31. De Vos J. Vivir en frontera: la experiencia de los indios de Chiapas. México: Centro de Investigaciones y Estudios Superiores en Antropología Social; 1994.
  32. Barrientos IF. Chipaya, reliquia viviente : estudio monográfico. Chipaya (Oruro, Bolivia): [s.n.]; 1990.
  33. Delgadillo J. La nación de los urus: Chipaya 1984. Serie Nosotros. Bolivia: Centro Diocesano de Pastoral social; 1998.
  34. Carod-Artal F, Vázquez-Cabrera C. Paleopatología neurológica en las culturas precolombinas de la costa y el altiplano andino (I). Deformaciones craneales intencionales. *Rev Neurol*. 2004;38:791-7.
  35. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Paleopatología neurológica en las culturas precolombinas de la costa y el altiplano andino (II). Historia de las trepanaciones craneales. *Rev Neurol*. 2004;38:886-94.
  36. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Estudio etnográfico sobre las enfermedades neurológicas y mentales entre los urus-chipayas del altiplano andino. *Rev Neurol*. 2005;41(2):115-25.
  37. Samain E. De um caminho para o outro: mitos e aspectos da realidade social nos índios Kamayurá (Alto Xingú). Rio de Janeiro: Museu Nacional; 1980.
  38. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Antropología neurológica entre los indios Kamayurá del Alto Xingú. *Rev Neurol*. 2001;32(7):688-95.
  39. Turner NJ, Royal British Columbia M. Thompson ethnobotany : knowledge and usage of plants by the Thompson Indians of British Columbia. Victoria: Royal British Columbia Museum; 1990.
  40. Herrick J. Iroquois medical botany. Albany: State University of New York; 1977.
  41. Kleinmann A, Wang W, Li S. The social course of epilepsy: chronic illness as social experience in interior China. *Soc Sci Med*. 1995;40(10):1319-30.
  42. Carod F, Cabrera CV. Una visión transcultural de la patología neurológica y mental en una comunidad maya tzeltal de los Altos de Chiapas. *Rev Neurol*. 1996;24:848-54.
  43. Janzen J. Ideologies and institutions in the precolonial history of equatorial Africa therapeutic systems. *Soc Sci Med*. 1979;13-B:317-26.
  44. Rwiza H, Kilonzo G, Haule J, Matuja W, Mteza I, Mbena P. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia*. 1992;33:1051-6.
  45. Nyame P, Biritwum R. Epilepsy: knowledge, attitude and practice in literate urban population. Accra, Ghana. *West Afr J Med*. 1997 Jul-Sep; 16(3):139-45
  46. Arborio S, Dozon J. Sociocultural dimension of epilepsy (kirikimasien) in a Bambara rural area (Mali). *Bull Soc Pathol Exot*. 2000 Nov; 93(4):241-6.
  47. Millogo A, Ratsimbazafy V, Nubukpo P, Barro S, Zongo I, Preux P. Epilepsy and traditional medicine in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Acta Neurol Scand*. 2004 Apr; 109(4):250-4.
  48. Baskind R, Birbeck G. Epilepsy care in Zambia: a study of traditional healers. *Epilepsia*. 2005;46:1121-6.
  49. Riggs AJ, Riggs JE. Epilepsy's role in the historical differentiation of religion, magic, and science. *Epilepsia*. 2005;46(3):452-3.
  50. Mendizábal J. The ritual of the Bacabs: epilepsy among the Mayans. *Neurology*. 2001;suppl 3:A93.





## ADHERENCIA A LA HEMODIALISIS

Ana Julia Carrillo Algarra\*, William Eduardo Quevedo\*\*, Inés Astrid Vidarte López\*\*

### Resumen

**Objetivo:** explorar en la literatura científica los factores que influyen en la adhesión a la hemodiálisis con énfasis en la personalidad y el control interno. **Diseño y metodología:** búsqueda de artículos en las bases de datos Md Consult, Ovid, Ebsco Host, Up To Date, seleccionando los que contenían por lo menos dos de las palabras clave. **Resultados y conclusiones:** la personalidad afecta la adherencia en dos maneras, la primera se relaciona con el comportamiento y la segunda con la percepción que la persona tiene del mundo y cómo se relaciona con él. El control interno influye en el comportamiento de la adhesión al tratamiento, por tanto se deben estudiar los diferentes factores internos y externos que afectan al individuo.

**Palabras clave:** hemodiálisis, adherencia, personalidad, control interno.

**Abreviaturas:** IRC, insuficiencia renal crónica; HD, hemodiálisis.

## ADHERENCE TO HEMODIALYSIS

### Abstract

**Objective:** to explore scientific literature regarding factors influencing the adherence to hemodialysis emphasizing on personality and internal control. **Design and Methodology:** a search of articles in MdConsult, Ovid, Ebsco Host and UpToDate databases. Those which contained at least two of the key words were selected. **Results and Conclusions:** personality can affect adherence in two ways, the first is related to behavior and the second to each person's perception of the world and how he/she relates to it. Internal control influences adherence behavior to treatment, hence, the various internal and external factors which affect the individual must be assessed.

**Key words:** hemodialysis, adherence, personality, internal control.

## Introducción

La IRC se considera problema de salud pública en el ámbito mundial por la prevalencia e incidencia creciente en la población, la importancia relativa en la carga de enfermedad de cada país, el comportamiento crónico o permanente, el potencial letal, el importante gasto en los sistemas de salud y la alta complejidad técnica requerida en su manejo<sup>1</sup>, por lo que la adherencia al tratamiento adquiere especial relevancia.

Según el registro de la Sociedad Española de Nefrología 36.388 pacientes recibían terapia renal sustitutiva en España en 2007 y de ellos más del 46% en la modalidad de HD.<sup>2</sup> En Colombia, según la base de datos de la resolución 4.700/2008, en la medición de 2010 se reportaron 23.571 pacientes con diagnóstico de IRC terminal, de los cuales 56.7% se encontraban en HD.<sup>3</sup>

En este contexto es importante determinar qué reporta la literatura con respecto a la adherencia al tratamiento que presentan los pacientes en HD y cuál es la influencia que tienen el control interno y la personalidad. Así, los resultados de este trabajo establecen una base y aportan información acerca de la evidencia y conocimientos científicos que permitan el desarrollo de estrategias más efectivas.

## Metodología

Con el fin de cumplir el objetivo se realizó la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos MdConsult, Ovid, Ebsco Host y UpToDate utilizando los siguientes descriptores en ciencias de la salud (DeCS): *hemodiálisis*, (*diálisis renal* en la autocorrección); *adherencia* (DeCS no arrojó ningún dato, como opción reportó *cumplimiento de la medicación* definido como cooperación voluntaria en la toma de medicamentos recetados en cuanto a tiempo, dosis y frecuencia); *personalidad* (descrita como *patrón de respuestas conductuales* que caracterizan al individuo); y *control interno* definido por el mismo sistema como *construcción sobre la personalidad* (se refiere a la percepción de un individuo del lugar de los eventos determinados en su interior por su propio comportamiento frente al destino, suerte o fuerzas externas).<sup>4</sup>

Se estableció 1992 como año de inicio de la búsqueda por la publicación del artículo *Impairment, and Adherence Family Support, Physical in Hemodialysis: An Investigation of Main and Buffering Effects* y como fecha final el año 2012. Los idiomas elegidos fueron español, inglés y portugués, en los cuales se encuentra la mayor parte de la literatura científica en enfermería; como límite de edad de los sujetos participantes en las investigaciones se tomaron trabajos realizados con personas mayores de 18 años, porque es la edad a partir de la cual la mayoría de los países occidentales consideran que el individuo ha adquirido una madurez intelectual y física suficiente, poseer una voluntad válida para obrar y por tanto con mayor independencia en la toma de decisiones. Se encontraron 678 artículos, una vez revisados los resúmenes se seleccionaron 51 enfocados al objetivo, los cuales se analizaron siguiendo la guía propuesta por Consuelo Hoyos en su libro de estudios documentales.<sup>5</sup> Se tuvieron en cuenta elementos como aspectos formales, asunto investigado, delimitación contextual, metodología y resultados. El proceso de análisis se realizó en forma simultánea con la recolección de datos creándose una base en la cual se registró la información de interés de cada unidad de análisis. Después se llevó a cabo una síntesis de la información centrándose en los objetivos, con el fin de formular categorías que permitieran agruparla.

## Resultados y discusión

La revisión de los artículos proporciona una visión amplia acerca de la adherencia al tratamiento de los pacientes que se encuentran en HD, la cual determina que el control interno y la personalidad son dos de los factores que intervienen en la adherencia y por ende en las medidas de autocuidado.<sup>6</sup>

De los artículos encontrados 51 cumplieron con los requisitos establecidos por Caspe<sup>7</sup>, de ellos 71% son cuantitativos y 29% cualitativos, se realizó descripción de los mismos teniendo en cuenta los siguientes aspectos, año de publicación, continente y país de origen. La agrupación por objetivos permitió la definición de las categorías de análisis. Según el año de publicación se encontró un aumento de las publicaciones en los últimos años, con mayor número entre el 2009-2011 (49%).

Desde el punto de vista geográfico la publicación de trabajos relacionados con la adherencia a la HD se ha concentrado en diez países de tres continentes: América cuenta con 31 (62.7%), Europa con 18 (35.3%) y Asia 2 (3,9 %) artículos. En el análisis por países se encontró que España tiene el mayor número sobre el tema en el mundo, seguida de Estados Unidos (**Tabla 1**). Con respecto al género no hacen diferenciación y todos los trabajos se realizaron en el ámbito institucional por las características del procedimiento.

**Tabla 1.** Distribución según el país donde se desarrollaron en 2012

Lugar de publicación	N	%
<b>América</b>		
Argentina	1	1.96
Brasil	4	7.84
Colombia	6	11.76
Chile	7	13.72
Estados Unidos	9	17.64
México	1	1.96
Perú	2	3.92
Venezuela	1	1.96
<b>Europa</b>		
España	18	35.29
<b>Asia</b>		
India	2	3.92
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>99.97</b>

Fuente: los autores

## Categorías resultantes

Los resultados se presentan en las categorías que emergieron cuando se agruparon por semejanza de los objetivos en los diferentes estudios (**Tabla 2**).

### Interacción entre adherencia, apoyo familiar y control interno

La HD consiste en un régimen de tratamiento complejo que para su éxito requiere una serie de actividades de autocuidado, incluyendo el seguimiento estricto del tratamiento farmacológico, monitorización y control sobre la dieta y la ingesta de líquidos. Un aspecto que ha sido considerado como indicador de adherencia es el cumplimiento de la programación y la asistencia oportuna a las sesiones de diálisis (Heather 2009).<sup>8</sup> Además, Arechaba (2005), Ojeda (2009) y Bogeat (2010) encontraron que incorporar la familia del paciente es un factor de apoyo, que le permite adherirse al tratamiento y afrontar en mejor forma la enfermedad.<sup>9-11</sup>

Es necesario considerar que las tasas de adherencia cambian no sólo entre individuos, sino también en la misma persona en el tiempo, convirtiéndose en un comportamiento variable. No es una característica de la persona pues la mayoría incumplen las normas en

**Tabla 2.** Distribución según el objetivo de investigación en 2012

Objetivos de los trabajos	N	%	Categorías
Relación entre los conceptos adherencia, apoyo familiar; autocontrol y régimen terapéutico	13	25	Interacción entre adherencia, apoyo familiar y control interno.
Evaluar la eficacia de una intervención educativa como estrategia para mejorar la adherencia al tratamiento.	12	24	Influencia de la intervención educativa en la adherencia del paciente.
Describir la prevalencia, consecuencias y factores determinantes de la no adherencia al tratamiento dialítico.	7	13,7	Factores determinantes en la no adherencia al tratamiento.
Identificar las variables psicológicas que median el comportamiento de la adhesión, determinar el nivel cognitivo y el comportamiento de los pacientes.	19	37.2	Influencia de aspectos psicológicos en la adherencia a hemodiálisis.
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>	

Fuente: los autores

algún momento del tratamiento. Se ha demostrado que los factores psicológicos desempeñan un papel clave en este proceso<sup>12</sup>, al igual que la familia identificada como fuente importante de soporte social para las personas con enfermedad crónica, caracterizada por mayores niveles de percepción, cohesión y expresividad, evitando conflictos entre sus integrantes para una mejor adaptación psicológica de la persona a la HD. El apoyo familiar es importante en una enfermedad relacionada con deterioro físico y tratamientos complejos que producen cambios en los estilos de vida para aumentar el nivel de adhesión al tratamiento<sup>13,14</sup>, lo que implica que enfermería realice una valoración personalizada, focalizada en los apoyos familiares y haga énfasis en la historia biográfica y las relaciones entre ellos. “En esta experiencia se refleja que los apoyos sistemáticos e interdisciplinarios de un equipo sensibilizado con la bioética y que promueve la calidad asistencial facilitan cuatro objetivos: a) promover la autonomía moral de las personas, incluyendo aquellas con discapacidad intelectual; b) disminuir el malestar del paciente, al hacerle participe y protagonista de su proceso; c) prevenir el conflicto entre los intervinientes; y d) favorecer estrategias de mantenimiento de la adherencia a los tratamientos”.<sup>15</sup> Aunque como lo plantea Bogeat (2010) “en ocasiones, en un intento de ayudar pudieran potenciar, como efecto paradójico, los sentimientos de inutilidad y actitudes regresivas de estos pacientes”.<sup>11</sup>

La literatura hace énfasis en el control interno como un aspecto fundamental para medir el comportamiento de la adhesión. Por ello es necesario estudiar los factores psicológicos que lo afecten en las diferentes personas. Cepeda (2007) en el estudio “*Locus de control y adherencia al tratamiento en personas con insuficiencia renal crónica*” reporta que el locus interno es un instrumento fundamental del autocontrol y del autocuidado, los cuales son aspectos relevantes en la adherencia a la HD. La persona que tiene un buen control interno se caracteriza por creer que lo que sucede tiene relación directa con su comportamiento personal, por lo tanto es activo y capaz de adoptar conductas eficaces, Esta información muestra la influencia de las herramientas educativas que permiten a las personas asumir un rol activo, para modificar sus conductas

y comportamientos que faciliten la adherencia a la terapia dialítica.<sup>16</sup>

## Influencia de la intervención educativa en la adherencia

En la práctica diaria en las unidades renales, el personal de salud se enfrenta a situaciones que indican déficit en la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.<sup>17</sup> La supervisión del cumplimiento terapéutico por parte del profesional de enfermería es una medida que puede contribuir a favorecer la adhesión del paciente al tratamiento prescrito.<sup>13,14</sup> Es probable que uno de los factores más importantes sea el suministro de una información detallada y realista, así como la toma de decisiones conjuntas en un marco de confianza mutua<sup>18</sup>, y capacitar al paciente para adoptar un estilo de vida con conductas positivas que conlleven a la adherencia al tratamiento.<sup>18-20</sup> Además enfermería debe diseñar y ejecutar intervenciones destinadas a incrementar la conducta de adhesión a la restricción líquida.<sup>21-23</sup>

En el estudio “*cuidar e o ser cuidado na hemodiálise*” publicado por Rodrigues y col. (2009), los autores encontraron que para el profesional de enfermería la asistencia va más allá del hacer (ejecutar procedimientos y técnicas), se trabaja desde la perspectiva de cuidado humanizado para mejorar la adherencia al tratamiento.<sup>24</sup> Además Bosch-Capblanch y col. (2009) en la revisión que realizaron encontraron que el asesoramiento puede incrementar la adherencia relacionada con la salud, al mejorar la conciencia y eliminar las ideas erróneas sobre el proceso de la enfermedad.<sup>25</sup>

La educación tiene un considerable impacto en la adecuación de la diálisis, en la calidad de vida y la tasa de supervivencia, lo que hace necesario un sistema de evaluación continua teniendo en cuenta que un aspecto importante para el cumplimiento es el conocimiento que se tenga sobre la enfermedad.<sup>26</sup> Es responsabilidad de la enfermera(o) orientar y capacitar a las persona y familiares sobre su manejo, en especial debe brindar orientación correcta a los pacientes para que puedan decidir acerca de sus responsabilidades. Es de destacar que los cambios de comportamiento al que se

someten los enfermos se ven directamente reflejados en su calidad de vida y en la forma como las personas reaccionan frente a los cambios con el apoyo recibido de sus seres queridos.<sup>27,28</sup>

La percepción de la enfermedad no predice en forma independiente los resultados clínicos en los pacientes en HD. Sin embargo, Kim K. (2010) reporta hallazgos sugestivos de que los comportamientos específicos de adherencia afectan los resultados clínicos. Así, las estrategias para mejorar la adherencia deben ser aplicadas con rigor en la población, del mismo modo que los clínicos y los investigadores deben centrarse en el desarrollo de intervenciones para educar y aconsejar a los pacientes sobre acciones de mantenimiento de la salud, con énfasis en las personas mayores y las de menor estatus socioeconómico.<sup>29</sup>

El estudio de Devia y Falcon (2010) evidenció que en el cumplimiento del rol de paciente, la mayoría de ellos siempre deja todo en manos del personal asistencial<sup>30</sup>, resaltando la importancia de tener una buena relación entre el personal de salud y el sujeto de atención, de manera tal que genere un canal de comunicación efectivo donde se expliquen los procedimientos y la finalidad de cada uno, con el objetivo de que el paciente comprenda y seleccione mejores decisiones en pro de su salud ya que la HD puede ser muy agobiante, exigiendo a las personas adaptarse y enfrentar múltiples factores estresantes agudos y crónicos.

Una adecuada comunicación repercute en un mayor cumplimiento del tratamiento y en mejores resultados clínicos con una disminución de las demandas en contra de los profesionales. Kugler y col. (2005) plantean que teniendo en cuenta que el tratamiento dura toda la vida, una de las estrategias para mejorar la adherencia radica en los programas de educación que deben realizarse con regularidad y evaluarse con frecuencia, con el fin de generar acciones de mejoramiento.<sup>31</sup> Otro aspecto importante en la adherencia al tratamiento es la actitud de los cuidadores profesionales, pues se encontró que se es más adherente cuando el equipo profesional de enfermería trasciende la dimensión técnica y muestra que lo humanizado de la asistencia va más allá del hacer (ejecutar proce-

dimientos y técnicas), trabajando desde la perspectiva de cuidado.<sup>32</sup>

Con el fin de mantener la adherencia de quienes dependen de los cuidadores no formales, es necesario el uso de un lenguaje accesible para explicar con claridad la importancia de la regularidad del horario, los efectos secundarios más frecuentes y el uso de estrategias que pueden ayudar a mejorar los estilos de vida.<sup>33</sup>

## Factores determinantes de la no adherencia al tratamiento

La falta de adherencia al tratamiento es una situación bastante frecuente en las personas afectadas por patologías crónicas<sup>34</sup> y se manifiesta por incumplimiento de la terapia farmacológica, las restricciones en la dieta, en la ingesta de líquidos y por alteraciones de la salud mental<sup>35-37</sup>, aspectos ratificados por Kugler y col. (2011) quienes concluyeron que para gestionar con éxito la enfermedad crónica, los pacientes deben ser responsables de muchos aspectos de su propio tratamiento, incluyendo la adherencia a la prescripción, la adhesión a las restricciones de la dieta y los líquidos, y asistencia completa a las sesiones de HD.<sup>38</sup>

Los factores transculturales, como las distintas creencias de la enfermedad y los factores socioeconómicos deficientes, contribuyen en la no adherencia a la HD.<sup>39</sup> Kugler y col. (2005) encontraron que las restricciones del régimen terapéutico fueron problemáticas para muchos pacientes en hemodiálisis por lo que es necesario un estudio más profundo en el comportamiento, con el fin de identificar predictores de incumplimiento.<sup>31,40</sup>

Un factor determinante es la dificultad para aceptar el cambio de estilo de vida que se debe adoptar en la IRC, lo que conlleva a la no adherencia.<sup>39,40</sup> Nerbass y col. (2010) encontraron que influyen la falta de confianza en el equipo, déficit de redes de apoyo, el nivel de educación (a menor nivel de educación menos adherencia), aceptación de la enfermedad, efectos secundarios de la terapia, falta de acceso y el régimen largo y complejo.<sup>41</sup>

## Influencia de aspectos psicológicos en la adherencia

El estudio realizado por Ruiz A. (2011) reporta que la personalidad afecta la adherencia a la terapia de HD en dos aspectos, el primero se relaciona con el comportamiento y el segundo con la forma en que la persona percibe el mundo y se relaciona con él. Los rasgos de personalidad con la base genética y ambiental pueden influir en su comportamiento, lo que conlleva directamente a la adherencia del tratamiento.<sup>42</sup>

Es necesario tener en cuenta los factores intrínsecos de las personas como su deterioro sensorial, cognoscitivo, estados alterados del ánimo, condiciones de la enfermedad, factores ambientales, personalidad y autocontrol, aspectos que van ligados a la adherencia. Al respecto la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2008 describe en las enfermedades crónicas cinco perspectivas teóricas que explican el fenómeno de la adherencia, ellas son:

- a. Perspectiva biomédica, la cual plantea que los pacientes obedecen de manera pasiva las órdenes dadas por el personal asistencial.
- b. Perspectiva comportamental, resalta la importancia de los esfuerzos realizados por el paciente para definir su personalidad y comportamiento frente a situaciones encontradas.
- c. Perspectiva de comunicación, enfatiza en una buena relación paciente-profesional, aprovechando la misma para el cumplimiento de los objetivos terapéuticos.
- d. Perspectiva cognoscitiva, se basa en modelos para recalcar los procesos del comportamiento en la adherencia.
- e. Perspectiva de autorregulación, integra el entorno donde se desarrolla el individuo y la construcción de su personalidad para contrarrestar las amenazas en salud.<sup>43</sup>

Baldree y col. (1982) enunciaron hace más de veinte años los estilos de afrontamiento como los mejores predictores de adhesión; les sigue la calidad de vida

percibida y a partir de esos planteamientos se ha demostrado que existe un mecanismo cognitivo que puede intervenir en la adaptación a la enfermedad y facilitar el ajuste psicológico del paciente que lo relaciona con la adhesión al tratamiento. Se verifica en este estudio la adhesión como repertorio conductual del sujeto.<sup>43,44</sup> Además, es importante considerar la autoeficacia con el fin de reforzar su adherencia, dada la importancia del procedimiento en la sobrevivencia y bienestar de los pacientes insuficientes renales, ya que ellos deben asumir en forma responsable su autocuidado.<sup>45,46</sup>

Según Sánchez y col.(2006) hay que tener en cuenta diversos factores como edad, sexo, actividad laboral, estado civil, soporte familiar, morbilidad somática y estilos de afrontamiento, pues se han asociado con la disminución de la calidad de vida y presencia de síntomas depresivos y ansiosos.<sup>47</sup> La adhesión parece fortalecer la percepción de control que tiene el individuo sobre su enfermedad y tratamiento, lo que puede incidir sobre los factores psicosociales determinados por síntomas depresivos<sup>48</sup>, ansiedad, depresión emocional y rasgos de personalidad<sup>49-52</sup>, los cuales deben tener un abordaje desde la psicoterapia individual para que beneficie al paciente que recibe HD.<sup>53,54</sup>

## Discusión

La revisión realizada y las categorías que emergieron a la luz de las semejanzas entre los objetivos de los diferentes artículos, permitió ver la adherencia al tratamiento como la consecuencia de diferentes factores internos y externos que afectan a la persona, como lo muestra el hecho de que un mismo individuo puede modificar su grado de adherencia en diferentes circunstancias de la vida, lo cual lleva al equipo de salud a generar programas de reforzamiento a través del tiempo. Se resalta la influencia de la familia para lograr una mayor adherencia al tratamiento y se hace énfasis en la importancia de que enfermería durante la valoración haga énfasis en este aspecto.

Es importante destacar que la influencia del control interno y la personalidad en la adherencia al tratamiento no es un tema nuevo, aunque en la literatura revisada

se mencionan instrumentos de medición pero no estrategias para fortalecer el control interno y generar algún efecto en la personalidad en casos de HD, con el fin de fortalecer la adherencia aún en circunstancias externas adversas, tema de especial relevancia que debe investigarse.

## Referencias

- Magacho EJC, Ribeiro LC, Chaoubah A, Bastos MG. Adherence to Drug therapy in kidney disease. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44(3):258-62.
- Otero González A. Guías SEN para el manejo de la enfermedad renal crónica avanzada y pre-diálisis. *Nefrología.* 2008; 28 (supl. 3).
- Colombia. Ministerio de Protección Social. Resolución 4700 del 2008, por la cual se definen la periodicidad, la forma y el contenido de la información que deben reportar las Entidades Promotoras de Salud y las demás Entidades Obligadas a compensar para la operación de la Cuenta de Alto Costo. *Diario Oficial No. 47.190 de 1 de diciembre de 2008.*
- BIREME. Descriptores en Ciencias de la salud [monografía en Internet]. Sao Paulo: Bireme; 2013. [citado 12 Feb 2012]. Disponible en: [http://wiki.bireme.org/es/index.php/Descriptores\\_en\\_Ciencias\\_de\\_la\\_Salud](http://wiki.bireme.org/es/index.php/Descriptores_en_Ciencias_de_la_Salud).
- Hoyos Botero C. Un modelo para la investigación documental [monografía en Internet]. Bogotá: Semilleros FUSM; 2011. [citado 12 Feb 2012]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/16281901/UN-MODELO-PARA-INVESTIGACION-DOCUMENTAL290408>.
- Madeiro AC, Lopes PD, Carrilho M, Bomfim Melo I, Braqueais AR, Teixeira F. Adesão de portadores de insuficiencia renal crónica ao tratamento de hemodialise. *Acta Paul Enferm.* 2010;23(4):546-51.
- Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender un estudio de casos y controles. En: Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.13-19.
- Heather M, Anson HM, Byrd MR, Koch EI. Cognitive behavioral treatment to improve adherence to hemodialysis fluid restrictions: a case report. *Case Reports in Medicine.* [serie en Internet] 2009 [citado 13 Feb 214]. 2009; [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/crim/medicine/2009/835262/>
- Arechaba M, Cantoni MI, Palma E, Moyano F, Barrios S. Redes sociales y apoyo social percibido en pacientes en hemodiálisis crónica. *Invest. Educ. Enferm.* 2005; 23(1):34-41.
- Ojeda Martín M, Herrera Quintana F, Fernández Sánchez M, Granda Bernaldo A, Gallo Barrio M, Frasquet Moran J, Aterido Rodríguez T. Calidad de vida del paciente en diálisis: un reto permanente. Ponencia presentada en el XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica; 1999; Valencia, España.
- Bogeat J. Aspectos Psicológicos en la diálisis. *Revista Alcer.* 2010; 152: 40-2.
- Arrieta J. Análisis coste-efectividad del tratamiento sustitutivo renal hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante. En: la diálisis peritoneal en la planificación integral del tratamiento sustitutivo renal [monografía en Internet]. Madrid, España: ALCER; 2010. [citado 12 Feb 2014]. Disponible en: <http://alcer.org/publicaciones/manuales/>
- Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence?. *J. Nephrol.* 2010 ; 23 (5): 525-34.
- Christensen A, Smith T, Turner C, Holman M, Gregory M, Rich M. Family support, physical impairment, and adherence in hemodialysis: an investigation of main and buffering effects. *J Behav Med.* 1992 Aug; 15(4):313-25.
- García H, Barbero J, Celadilla O, Trocoli F, Selgas R. Discapacidad intelectual y toma de decisiones en hemodiálisis: ¿exclusión u oportunidad?. *Rev. Soc. Esp. Enferm. Nefrol.* 2011; 14 (1): 53-5.
- Cepeda C, Wanner C, Barrales C, Nuñez N. Locus de control y adherencia al tratamiento en personas con insuficiencia renal crónica. *Ciencia Psicológica.* 2007(1):1-7.
- Ochando A, Royuela C, Hernández M, Loranzo S, Paniagua F. Influencia de la satisfacción de los pacientes de una unidad de diálisis en la adherencia terapéutica. *Rev. Soc. Esp. Enferm Nefrol.* 2008;11(4):271-276.
- Rodrigues TA, Lappann NC. Cuidar e o ser cuidado na hemodialise. *Acta Paul Enferm.* 2009; 22(especial nefrología):528-530.
- Arenas MD, Malek T, Álvarez F, Gil MT, Moledous A, Reig-Ferrer A. Captures del fósforo: preferencias de los pacientes en hemodiálisis y su repercusión sobre el cumplimiento del tratamiento y el control del fósforo. *Nefrología.* 2010; 30(5):522-30.
- Villa Pérez M, García Palacios N, Gómez Romero AM, García Palacios R, Tejuca Marengo M, Tejuca Marengo A. Complimentación terapéutica de pacientes. Ponencia presentada en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica; 2007 Oct. 3 -6; Cádiz, España.
- Saad C, Sepulveda G, Ibañez E, Florez C, Herrán M, Márquez N, Et. Al. Adherencia de los pacientes con insuficiencia renal crónica a las sesiones de hemodiálisis del Hospital Militar Central. *Rev Col Enferm.* 2008; 3(3):61-67.
- Rigamonti L. Diagnostico asistencial y comportamental del paciente en hemodiálisis crónica. *Salud Militar.* 2007; 29(1):37-49.
- Osorio Ochoa DP, Serna Serna K, Vélez Palomino GC. Inasistencia del paciente con insuficiencia renal crónica a su tratamiento de hemodiálisis en la unidad renal de Fresenius Medical Care Armenia durante el año 2011 [Tesis]. Bogotá: Manizales: Universidad Católica de Manizales, 2011.
- Torres Quesada J, Velasco García P. Plan de cuidados del paciente en hemodiálisis. *Inquietudes.* 2007 jul - dic; 13(37): 4-12.
- Bosch-Capblanch X, Abba K, Prictor M, Garner P. Contratos entre pacientes y profesionales de la salud para mejorar la adherencia al tratamiento y a las actividades de prevención y promoción de la salud por parte de los pacientes. *Biblioteca Cochrane Plus [serie en Internet].* 2013 [citado 12 Feb 2014];12: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004808>
- Contreras F, Esquerria G, Espinosa JC, Gutiérrez C, Fajardo L. Calidad de vida y adhesión al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis. *Univ Psychol.* 2006; 5(3):487-99.
- Iborra C, López S, Roca M, Pastor M. Adhesión al tratamiento y edad: variación en función de los parámetros utilizados. *Rev. Soc. Esp. Enferm. Nefrol.* 2010;13(1):78-83.
- Iborra C, Roig S, Mira, MdA. Prevalencia de la adhesión a la restricción de líquidos en pacientes renales en hemodiálisis: indicador objetivo y adhesión percibida. *Nefrología.* 2012;32(4):477-85.
- Kim K, Evangelista L. Relationship between illness perceptions, treatment adherence, and clinical outcomes in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Nurs J.* 2010 ; 37(3): 271.
- Devia K, Falcon A, Farfan M. Mecanismos de adaptación de los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de hemodiálisis en la Unidad de Diálisis Lara II C.A Barquisimeto; 2010 [tesis]. Barquisimeto: Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Ciencias de la Salud. Programa de Enfermería; 2011.
- Kugler C, Vlaminck H, Haverich A, Maes B. Nonadherence with diet and fluid restrictions among adults having hemodialysis. *J Nurs Scholarsh.* 2005; 37(1):25-9.
- Thomas D, Joseph J, Francis B, Mohanta G. Effect of patient counseling on quality of hemodialysis patients in India. *Pharmacy Practice.* 2009 Jul-Sep; 7(3):181-84.
- Amini M, Aghighi M, Masoudkabar F, Zamyadi M, Norouzi S, Rajolani H, et al. Hemodialysis Adequacy and Treatment in Iranian Patients. *Iran J Kidney Dis.* 2011 Mar; 5(2):103-9.
- Álvarez Marbán E, Barra Almagiá E. Autoeficacia, estrés percibido y adherencia terapéutica en pacientes hemodializados. *Cienc. Enferm.* 2010; 16(3):63-72.
- Contreras F, Esquerria G, Espinosa JC, Gómez V. Estilos de afrontamiento y calidad de vida en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento de hemodiálisis. *Act. Colom Psicol.* 2007; 10(2):169-79.
- Pastor MM, Martínez MA, Estero M, Florido S. Valoración del dolor en los pacientes en hemodiálisis. *Rev. Soc. Esp. Enferm Nefrol.* 2010; 13(4):264-66.

37. Arroyo MS, Ferrer T, Torres Y. Medición del compromiso con el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Cuad. Hispanoam. Psicol.* 2003; 3(1):77-105.
38. Kugler C, Maeding I, Russell CL. Non-adherence in patients on chronic hemodialysis: an international comparison study. *J Nephrol.* 2011; 24(3):366-75.
39. Santelices Álvarez MP, Garrido L, Fuentes M, Guzmán M, Lizano M. Estudio de los estilos de apego adulto en un grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. *Univ. Psychol.* 2009; 8(2): 413-22.
40. Flores JC. Enfermedad renal crónica: epidemiología y factores de riesgo. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2010; 21(4): 502-7.
41. Nerbass FB, Morais JG, Dos Santos RG, Krüger TS, Koene TT, Da Luz Filho HA. Adesão e conhecimento sobre o tratamento da hiperfosfatemia de pacientes hiperfosfatêmicos em hemodiálise. *J Bras Nefrol.* 2010;32(2):149-55.
42. Ruiz Vaca AM, Muñoz García VE, García Vega JL, Mohamed Maanan N, García Criado J, Bagdad Abselam A. Rasgos de personalidad, edad, cultura y restricciones hídricas y dietéticas en pacientes en hemodiálisis. *Rev. Soc. Esp. Enferm Nefrol.* 2011; 14(2): 91-7.
43. OMS. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción [monografía en Internet]. Ginebra: OMS; 2004. [citado 28 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.amro.who.int/common?Lang=S&RecID=8062>.
44. Morales García AI, Arenas Jiménez MD, Reig-Ferrer A, Álvarez-Ude F, Malek T, Moledous A, et al. Optimismo disposicional en pacientes en hemodiálisis y su influencia en el curso de la enfermedad. *Nefrología.* 2011;31(2):199-205.
45. Urzúa A, Pavlov R, Cortes R, Pino V. Factores psicosociales relacionados con la calidad de vida en salud en pacientes hemodializados. *Ter. Psicol.* 2011; 29(1): 135-40.
46. Guenoun M, Bauca Capellá MA. ¿Cómo influye en los pacientes crónicos de hemodiálisis la organización de actividades de ocio durante sus sesiones?. *Enferm Nefrol.* [Serie en Internet]. 2012 Ene-Mar [citado 12 Ago 2002]; 15(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2254-28842012000100008&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2254-28842012000100008&script=sci_arttext)
47. Sánchez García JM, Montejo González AL, Llorca Ramón G. Estudio del estado de salud, comorbilidad depresiva y rasgos de personalidad en pacientes en hemodiálisis renal crónica. *Psiquiatr. Biol.* 2006;13(2):67-70.
48. Páez AE, Jofré MJ, Azpiroz CR, De Bortoli MA. Ansiedad y depresión en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de diálisis. *Univ. Psychol.* 2009; 8(1): 117-24.
49. Acosta Hernández PA, Chaparro López LC, Rey Anaconda CA. Calidad de vida y estrategias de afrontamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. *Rev Col Psicol.* 2008; 17: 9-26.
50. Millán González R. Una entidad polimorfa y multifactorial: depresión en pacientes que reciben diálisis. *Rev Col Psicol.* 2009; 38(3):522-33.
51. Matteson ML, Russell C. Intervention to improve hemodialysis adherence: A systematic review of randomized-controlled trials. *Hemodial Int.* 2010 Oct; 14(4):370-82.
52. García HL, Calvanese N. Calidad de vida percibida y locus de control en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal: diálisis y trasplante renal. *Anal. Univ. Metrop.* 2007; 7(1): 205-22.
53. Ruiz de Alegría B, Basabe N, Fernández E, Baños C, Nogales MA, Echebarri M, San Vicente J, et al. Cambios en las estrategias de afrontamiento en los pacientes de diálisis a lo largo del tiempo. *Rev. Soc. Esp. Enferm Nefrol.* 2009; 12 (1): 11-7.
54. Álvarez E, Barra E. Autoeficacia, Estrés percibido y adherencia terapéutica. en pacientes hemodializados. *Ciencia y Enfermería.* 2010; 16 (3): 63-72.





# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

## HOSPITALES DE SAN JOSÉ E INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ

José Ignacio Hernández Cruz MD\*, Juan José Diaztagle Fernández MD\*\*, Javier Enrique Bolaño Cantillo MD\*\*\*, José Fernando Castañeda Fierro MD\*\*\*, Edna Carolina Araque Parra MD\*\*\*\*

### Resumen

La deficiencia de vitamina B 12 es la causa más frecuente de anemia después del origen ferropénico. *Objetivo:* establecer el perfil sociodemográfico y clínico en anemia megaloblástica. *Materiales y métodos:* serie de pacientes hospitalizados con anemia megaloblástica entre enero 2010 y diciembre 2011 en los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José, Bogotá DC. *Resultados:* 17 casos, 11 en hombres. Edad promedio 59 años (DE: 15.8 años, rango: 37-82), 88% casados, estrato dos 76.4%, pensionados 17%, con ingresos de dos salarios mínimos legales vigentes mensuales 94.1% y conviven con más de dos personas 75.4%. Siete pacientes (41.1%) con déficit combinado de ácido fólico y vitamina B12, de vitamina B 12 tres (17.6%) y de ácido fólico dos (14.2%). Las manifestaciones más frecuentes fueron anorexia (70.5%), piel seca (62.5%), glositis atrófica (29,4%) e ictericia (23.5%). Se observó asociación con enfermedad autoinmune en 17.6%, neoplasias de origen no hematológico 11.7% y consumo crónico de alcohol 35.3%. *Conclusión:* la mayoría pertenecieron a estrato socioeconómico bajo, con ingresos limitados y familias constituidas por más de dos personas. Las manifestaciones más frecuentes fueron digestivas, dermatológicas y neurológicas. Se encontró déficit combinado de vitamina B12 y ácido fólico, exclusivo de ácido fólico asociado con consumo crónico de alcohol y solo de vitamina B 12.

*Palabras clave:* anemia megaloblástica, metabolismo, vitamina B12, ácido fólico, deficiencia.

*Abreviaturas:* AM, anemia megaloblástica.

## CLINICAL, SOCIAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MEGALOBLASTIC ANEMIA - SAN JOSÉ AND INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ HOSPITALS

### Abstract

Vitamin B12 deficiency is the second leading cause of anemia following iron deficiency. *Objective:* to establish the social and demographic profile of megaloblastic anemia. *Materials and Methods:* series of inpatients diagnosed with mega-

Fecha recibido: abril 13 de 2013 - Fecha aceptado: mayo 24 de 2013

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

\*\* Especialista en Medicina Interna, epidemiólogo, magister en fisiología. Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

\*\*\* Especialista en Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

loblastic anemia admitted to San José and Infantil Universitario de San José hospitals, Bogotá DC, between January 2010 and December 2011. **Results:** of the 17 cases included 11 were men; mean age was 59 years (SD: 15.8 years, range: 37-82), 88% were married, 76.4% belonged to level two socioeconomic stratum, 17% were retired, 94.1% earned two legal minimum monthly salaries and 75.4% lived with more than two family members. Seven patients (41.1%) had a combined deficiency of folic acid and vitamin B12, three (17.6%) only a vitamin B12 deficiency and two (14.2%) only a folic acid deficiency. The most frequent manifestations were anorexia (70.5%), dry skin (62.5%), atrophic glossitis (29.4%) and jaundice (23.5%). Association with an autoimmune disease was seen in 17.6%, with non-hematologic neoplasms 11.7% and with chronic alcohol abuse 35.3%. **Conclusion:** most patients belonged to a low socioeconomic stratum with limited income and families with more than two members. The most frequent manifestations were digestive, dermatologic and neurological disorders. Combined deficiency of vitamin B12 and folic acid, only of folic acid associated with chronic alcohol abuse and only of vitamin B12 was found.

**Key words:** megaloblastic anemia, metabolism, vitamin B12, folic acid, deficiency.

## Introducción

La deficiencia de vitamina B 12 es la causa más frecuente de anemia en nuestro medio, después del síndrome anémico de origen ferropénico.<sup>1</sup> A nivel mundial, la prevalencia varía entre 5 y 60% en adultos mayores. La incidencia de la enfermedad es de 1:10.000 en países industrializados, ocurre en todas las razas, con un pico entre los 60 y 70 años, y relación mujer:hombre de 1.6:1.0.<sup>2,3</sup>

La vitamina B12 (cobalamina) juega un papel importante en la síntesis de DNA y en la maduración celular. El organismo no es capaz de producirla por lo que debe ser aportada en los alimentos (carnes, leche, huevos, pescados). Su absorción ocurre en el íleon distal y luego pasa a la circulación unida a la transcobalamina II, que la transporta al hígado y otras zonas del organismo para ejercer su acción. Los requerimientos mínimos son alrededor de 2 a 3 µg diarios y las reservas corporales al igual que la circulación enterohepática ahorran gran parte de la vitamina, suficiente para cubrir los requerimientos luego de un período de tres a cuatro años con déficit en el aporte vitamínico.<sup>4-6</sup>

El ácido fólico por su parte, es una vitamina del complejo B que se sintetiza por las bacterias de la flora intestinal y es proporcionada en pequeñas cantidades por los alimentos (frutas, verduras, lácteos, cereales, entre otros), se absorbe en gran parte en el yeyuno y es convertido en poliglutamatos, lo que permite su

permanencia en el interior de las células del organismo. Las necesidades diarias van de 50 a 100 µg. Su reserva es escasa por lo que su deficiencia se presenta luego de cuatro meses de carencia en el aporte.<sup>3,7,8</sup>

Los cambios morfológicos propios de la AM se presentan en las tres líneas celulares medulares (glóbulos rojos, blancos y plaquetas), como también en otras líneas celulares no hematopoyéticas con elevado recambio celular (piel, mucosas, epitelio gastrointestinal).<sup>2</sup> Dentro de las causas de AM se encuentran afecciones gástricas, intestinales, insuficiencia pancreática, dieta vegetariana estricta e historia familiar de ésta o enfermedades asociadas.

El envejecimiento y los cambios funcionales propios hacen que los adultos mayores sean más susceptibles a estados de malnutrición y a deficiencias específicas.<sup>9</sup> Estudios nutricionales realizados en India, Israel, China y Latinoamérica han establecido que entre un 5% y 15% de los ancianos tienen deficiencia de vitamina B12.<sup>10</sup>

La presentación clínica de la AM es insidiosa con síntomas inespecíficos como astenia, disminución de la capacidad de concentración y déficit cognitivo, cefalea y síntomas cardiovasculares (palpitaciones y dolor torácico). Menos frecuentes son las manifestaciones neurológicas como parestesias, marcha inestable, espasticidad, neuropatía periférica, degeneración axonal e incluso muerte neuronal, por lo cual es importante

reconocerlas de manera temprana ya que pueden dejar secuelas permanentes.<sup>11</sup>

En nuestro medio no se conocen con claridad las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con AM lo cual es importante aclarar, dada la relación de la patología con los factores nutricionales. El objetivo de este trabajo es describir el perfil sociodemográfico y clínico que caracterizó a la población de pacientes con AM que acudieron a los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José entre enero 2010 y diciembre 2011.

## Materiales y métodos

El tipo de estudio corresponde a una serie de pacientes con diagnóstico de AM definida por los valores de hemoglobina (hombres  $\leq 13$  g% y mujeres  $\leq 12$  g%), hematocrito ( $\leq 39\%$  en hombres y  $\leq 36\%$  en mujeres) y macrocitosis (VCM  $> 100$  pg/dl), asociados con déficit de vitamina B12 ( $< 250$  mcg/dl), ácido fólico ( $< 20$  mcg/dl) o ambos, confirmados mediante método de quimioluminiscencia amplificada (técnica estandarizada) o con alteraciones típicas de esta patología en el extendido de sangre periférica.<sup>6,12-14</sup> Se incluyeron todos los pacientes mayores de 30 años que se encontraban hospitalizados con este diagnóstico, tanto casos nuevos como en tratamiento entre enero 2010 y diciembre 2011. Las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, endoscópicas e histopatológicas fueron obtenidas mediante entrevista con el paciente, revisión directa de resultados y de los registros anotados en las historias clínicas. Se excluyeron aquellos que padecían en el momento de su evaluación enfermedades que modificaban su expectativa de vida en los siguientes meses (cáncer terminal, receptores de quimio ó radioterapia) o con diagnóstico de enfermedades mielo y linfoproliferativas. Se indagó sobre ingesta crónica de alcohol, el número de veces por semana y los años de consumo.

Los parámetros hematológicos fueron medidos mediante técnica automatizada en equipo *Coulter LH 750* automático, calibrado y certificado por

ICONTEC con las medidas internacionales, para garantizar un margen de error de 0.01 unidades en los resultados.

Todos los datos fueron procesados en *Microsoft Excel*, la calidad de los mismos fue revisada en su totalidad y el análisis estadístico se hizo en el programa *stata10*.®. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, se consideró que no representaba riesgo para los participantes por lo que no requirió consentimiento informado.

## Resultados

Se describen 17 pacientes con AM, los cuales fueron tratados en el servicio de medicina interna. Se presentaron once hombres y seis mujeres. Cinco ya tenían diagnóstico y venían recibiendo tratamiento. Todos cursaban con macrocitosis aunque solo tres persistían con anemia.

La edad promedio fue 59 años (DE: 15.8 años, rango: 37-82), el 88% casados, pertenecían al estrato dos el 76.4%, pensionados 17%, habitantes en el área metropolitana de Bogotá DC 88.2%, con ingresos de dos salarios mínimos legales vigentes mensuales 94.1% y convivían con más de dos personas en su domicilio 75.4% (**Tabla 1**).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron anorexia (70.5%), piel seca (62.5%), glositis atrófica (29.4%) e ictericia (23.5%). Se observó con menos frecuencia queilitis (11.7%), parestesias y pérdida de la función muscular (11.7%). Las principales comorbilidades encontradas fueron hipotiroidismo (29.4%), enfermedad autoinmune (17.6%), neoplasias de origen no hematológico (11.7%) y diarrea crónica (5.8%). Se reportó consumo crónico de alcohol (35.3%) y dieta vegetariana (5.8%) (**Tabla 2**).

Se realizó endoscopia de vías digestivas altas a 14 pacientes, confirmándose gastritis atrófica por biopsia en 10 casos 71.4%, (reporte final de gastritis atrófica multifocal o crónica atrófica). Se encontró un paciente

**Tabla 1.** Características demográficas de la población (n=17)

Edad años, promedio (DE*)	59.7	(15.8)
mínima, máxima	37	82
menor igual 65 a años	9	(53%)
mayor a 65 años	8	(47%)
Sexo masculino, n (%)	11	(64.7%)
Estado civil, n (%)		
casado(a)	15	(88.2%)
unión libre	1	(5.8%)
viudo(a)	1	(5.8%)
Estrato socioeconómico†, n (%)		
2	13	(76.4%)
3	3	(17.6%)
4	1	(5.8%)
Ocupación, n (%)		
empleado	5	(29.4%)
pensionado	3	(17.6%)
hogar	8	(47.0%)
Procedencia, n (%)		
rural	2	(11.7%)
urbana	15	(88.2%)
Ingresos familiares‡, n (%)		
1 salario mínimo	0	(0.0%)
2 salarios mínimos	16	(94.1%)
≥ 3 salarios mínimos	1	(5.8%)
Desplazamiento n (%)		
si	0	(0.0%)
N° Integrantes familia §, n (%)		
vive con 2 familiares	4	(23.5%)
vive con 3 familiares	9	(52.9%)
vive con más de 5 familiares	2	(11.7%)

\* Desviación estándar; † estrato socio económico: basado en situación catastral establecida con recibo de acueducto y alcantarillado en Colombia para el año 2010; ‡ para el año 2010 el salario mínimo (ingreso per cápita por actividad remunerada) de Colombia era equivalente a \$518.700 pesos (\$USD 280.37); § total familiares incluyendo al paciente.

adulto mayor (74 años), con anemia severa (Hb de 3,5 gr, Hcto de 10%), macrocitosis (VCM de 114), trombocitopénico, con déficit combinado de vitamina B12 y ácido fólico, antecedente de alto consumo de alcohol durante gran parte de su vida y endoscopia normal.

Se encontraron ocho pacientes (47%) con déficit combinado de ácido fólico y vitamina B12, de los cuales cinco pacientes mayores de 65 años. El déficit exclusivo de vitamina B 12 se identificó en dos pa-

**Tabla 2.** Características clínicas de la población (n=17)

Manifestaciones clínicas	n	%
Anorexia	12	(70.5%)
Piel seca	10	(62.5%)
Glositis atrófica	5	(29.4%)
Ictericia	4	(23.5%)
Parestesias	2	(11.7%)
Queilitis labial	2	(11.7%)
Pérdida función muscular	2	(11.7%)
Diarrea crónica	1	(5.8%)
Medicamentos		
Metformina	1	(5.8%)
Gastritis atrófica*	10	(71.4%)
Gastrectomía	1	(5.8%)
Enfermedad autoinmune†	3	(17.6%)
Otras patologías		
Hipotiroidismo	5	(29.4%)
Neoplasias	2	(11.7%)
Dieta vegetariana	1	(5.8%)
Consumo crónico de alcohol	6	(35.3%)

\* Datos de 14 pacientes. Hallazgos EVDA confirmados por biopsia; † 1 caso de artritis reumatoide, 1 de lupus eritematoso y 1 de tiroiditis.

cientes (11.7%) y de ácido fólico puro en uno (5.8%). No hubo información de resultados de ácido fólico en dos casos. Durante el estudio se documentaron cuatro pacientes (23.5%) que cumplían criterios de inclusión por anemia y macrocitosis, sin hallar déficit de vitamina B 12 ni de ácido fólico pero con niveles en el límite inferior (260 – 280 pg/dl). Entre aquellos con déficit de ácido fólico n=9 (ya sea combinado o exclusivo) cinco tenían antecedentes de consumo crónico de alcohol.

Se hizo una comparación entre los resultados de las variables de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, valores de vitamina B12 y ácido fólico entre el grupo en que se halló anemia de novo y el grupo que ya tenía diagnóstico conocido de AM (Tabla 3).

**Tabla 3.** Comparación de las variables entre los pacientes con diagnóstico de novo y anterior

	Anemia de novo (n=12)			Anemia ya diagnosticada (n=5)		
	Mediana	RIQ	Min-max	Mediana	RIQ	Min-max
Hemoglobina gr%	9.35	6.25-11.55	3.5-12.8	12.2	8.5-13.6	7.2-15.2
Hematocrito (%)	27.55	39.25-65.85	10.2-39.9	38.9	24.6-42.0	21.2-42.0
Leucocitos (leuc/mm3)	4.505	3.925-6.585	1.900-9.800	4.200	4.100-5.920	4.100-6.730
Plaquetas (plaq /mm3)	209.500	42.600-349.500	17.000-580.000	255.000	102.000-267.000	50.000-429.700
Niveles de vitamina B12 (pg/dl)	174.3	65.9-279	2.82-1001	78	52.3-157	42.2-260
Acido fólico* (pg/dl)	15.2	10.4-25	5.8-25	19.75	14.25-20	5.8-25

\* Datos disponibles en nueve pacientes con diagnóstico de novo y cuatro con anemia conocida.

En el extendido de sangre periférica de los pacientes con AM de novo, los hallazgos más significativos fueron macrocitosis 72.7%, anisocitosis 75.0%, policromatofilia 50%, hiper Cromía 40.%, esferocitosis 33.3% y esquistocitosis 33.3%. En aquellos con diagnóstico conocido no se realizó frotis de sangre periférica. Cuatro pacientes con anemia de novo (43.8%) requirieron soporte transfusional con glóbulos rojos empaquetados y uno solo de glóbulos rojos y plaquetas. En ninguno de los casos se realizó la medición de niveles de anticuerpos antifactor intrínseco.

## Discusión

Nuestro estudio permitió observar el perfil sociodemográfico predominante en los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José, el cual fue el de paciente masculino que vivía en estrato social dos, pensionado y con ingresos que no superaban los dos salarios mínimos legales vigentes, con un núcleo familiar constituido por más de dos personas. Se logró establecer una edad mediana de 59 años que se correlacionó con las modificaciones en los hábitos nutricionales en este grupo etáreo, con las características socioeconómicas mencionadas y con las alteraciones anatomopatológicas encontradas.

Cuatro de los pacientes que ingresaron al estudio cumpliendo con criterios de inclusión dados por anemia y macrocitosis no tenían déficit de ácido fólico ni de vitamina B 12. Existen reportes en la literatura que

indican que la medición de niveles de vitamina B12 puede no ser fiable para detectar la deficiencia y la medida de homocisteína y/o ácido metilmalónico debe usarse para confirmarla en pacientes asintomáticos de alto riesgo con valores normales de vitamina B12.<sup>12</sup> Esta medición no la realizamos.

En el presente estudio encontramos que como lo menciona la literatura, la deficiencia de cobalamina (vitamina B12) causó alteraciones hematológicas y neurológicas. Entre las primeras fueron anemia, macrocitosis y aparición de esquistocitos, eliptocitos y neutrófilos hipersegmentados en el frotis de sangre periférica. Las manifestaciones neurológicas incluyeron parestesias y disminución o pérdida de la fuerza muscular, lo cual también concuerda con las descripciones publicadas.

Fue menos frecuente la AM por déficit de ácido fólico puro, pero en los casos en los que se evidenció, su comportamiento fue más severo respecto a las manifestaciones neurológicas.

Otras investigaciones también han evaluado las causas, mecanismos, características clínicas y métodos diagnósticos utilizados en AM. Una serie de 52 casos en China mostró resultados similares a los nuestros, aunque la muestra fue más grande y se estudiaron los niveles de anticuerpos contra factor intrínseco y células parietales gástricas.<sup>15</sup>

Los hallazgos de este estudio demostraron que la medición sérica de niveles de vitamina B12 y ácido

fólico estandarizadas como único método de detección de déficit en nuestro país, permite establecer niveles bajos de manera temprana antes de que aparezcan las alteraciones en el volumen corpuscular medio y que desciendan los valores de hemoglobina y/o hematocrito, e incluso antes de la aparición de la sintomatología propia de anemia. Sin embargo, como ya se mencionó, si quisiéramos ser un poco más precisos y anticiparnos a los síntomas, se podrían realizar mediciones de homocisteína y ácido metilmalónico, los cuales cambian incluso antes que los niveles de cobalamina.<sup>12,16</sup>

En el estudio no fue posible en todos los casos realizar un nuevo interrogatorio a los pacientes que presentaban datos parciales en los registros de la historia clínica y no hubo cobertura en la medición de niveles de anticuerpos anti-factor intrínseco por parte de las aseguradoras de los pacientes, por lo que no se pudo contar con este dato.

## Conclusión

En esta serie de casos, la mayor parte de los pacientes pertenecieron a estrato socioeconómico bajo, con ingresos limitados y familias constituidas por más de dos personas. Las manifestaciones más frecuentes fueron digestivas, dermatológicas y neurológicas. Se encontró déficit combinado de vitamina B12 y ácido fólico, déficit exclusivo de ácido fólico asociado con consumo crónico de alcohol y déficit de vitamina B 12.

## Referencias

- 1 De Paz R, Hernandez-Navarro F. Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico. *Nutr. Hosp.* 2006 Ene-Feb. 21(1): 113-9.
- 2 Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171(3):251-9.
- 3 Babior B. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Williams Hematology*. 7th ed. New York, McGraw-Hill; 2006. p. 477-509.
- 4 Chaney SG. Macronutrients: metabolic effects and health Implications. In: Devlin TM. *Text of Biochemistry with clinical correlation*. 5th ed. New York: Wiley; 2004. p. 1154-7.
- 5 Binder RA. Nutrient digestion and absorption. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical Physiology: a cellular and molecular approach*. 2nd ed. Philadelphia : Saunders : Elsevier;2009. p. 968-76.
- 6 Babior B, Bunn H. Megaloblastic anemias. In: Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. pp. 601-07.
- 7 Anemia megaloblástica y otras causas de macrocitosis. En: Sans-Sabrafen J. *Hematología clínica*. 5a ed. Madrid, España: Elsevier;2006. p. 163-86.
- 8 Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009; 102(1):17-28.
- 9 Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(41):5121-8.
- 10 Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009; 79(3):203-8.
- 11 Shah A. Megaloblastic anemia--Part II. *Indian J Med Sci*. 2004 Jul;58(7):309-11.
- 12 Antony A. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, et al. edit. *Hoffman: hematology: basic principles and practice*. 6th ed. Philadelphia, Saunders: Elsevier; 2012.
- 13 Kaferle J. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Phys*. 2009; 79(3): 203-8.
- 14 Cattan D. Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria?. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(4):543-4.
- 15 Chan JC, Liu HS, Kho BC, Chu RW, Ma ES, Ma KM, et al. Megaloblastic anemia in Chinese patients: a review of 52 cases. *Hong Kong Med J*. 1998 Sep; 4(3):269-74.
- 16 Langan RC, Zawistoski KJ. Update on Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician*. 2011 Jun 15; 83(12):1425-30.



## PRODUCCIÓN DE BLOQUES DE AGAROSA PARA VISUALIZACIÓN DE HONGOS

Marcela Gómez Garzón\*, Tatiana Munar Cristancho\*\*, Camila Suarez Martínez\*\*, Jeannette León Enciso\*\*\*, Alex Alexis Flórez\*\*\*\*

### Resumen

**Objetivo:** establecer un protocolo para la obtención de bloques de hongos utilizando agarosa como matriz. **Métodos:** los hongos se incluyeron en agarosa, el proceso se estandarizó y se probaron los protocolos en horno microondas, convencional y en el procesador automático para la obtención de láminas siguiendo la técnica histológica usual. **Conclusiones:** el protocolo del procesador para obtener múltiples láminas es reproducible y las preparaciones permitieron la visualización fácil de los hongos con coloraciones de H&E y Gomori.

**Palabras clave:** técnica bloques celulares de agarosa, hongos, hematoxilina-eosina, Gomori.

**Abreviaturas:** H&E, hematoxilina-eosina.

## AGAROSE BLOCK PREPARATION FOR FUNGI VISUALIZATION

### Abstract

**Objective:** To establish a protocol to obtain fungi blocks in an agarose matrix. **Methods:** fungi were embedded in agarose, the process was standardized and protocols were tested using a microwave oven, a conventional oven and an automated processor to obtain slides following the usual histological technique. **Conclusions:** the multiple slides processor protocol is reproducible and preparations allowed easy visualization of fungi with H&E and Gomori stains.

**Key words:** agarose cell block technique, fungi, hematoxylin and eosin, Gomori.

---

Fecha recibido: mayo 2 de 2013 - Fecha aceptado: julio 8 de 2013

\* Magister Microbiología. Profesor Asociado, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

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

\*\*\*\* Citohistólogo. Instructor Asistente, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

En nuestro medio la utilización de bloques celulares en citologías no ginecológicas es reducida. En 1920, Hayes Martin y Edward Ellis usaron agujas gruesas calibre 16 para obtener un aspirado de tumores palpables de mama y ganglios linfáticos. Con ella se preparaban extendidos gruesos que eran coloreados con H&E y los fragmentos tisulares residuales llamados “coágulos” eran procesados como biopsias. En 1968 la técnica de la citología por aspiración fue modificada con el uso de agujas finas de calibre 22 por Soderstromm, Franzen y Zajicek. Desde entonces, la técnica es muy empleada por ser mínimamente invasiva y con el líquido obtenido se realizan láminas que serán coloreadas para realizar el diagnóstico, aunque la concentración de células sea baja.<sup>1</sup>

Diferentes estrategias se han implementado para preparar varias láminas a partir de una muestra escasa, como son las técnicas de monocapa y los bloques celulares. Las preparaciones monocapa con *Cytospin* o los nuevos sistemas automatizados como *ThinPrep* y *AutoCyte* permiten obtener entre tres y cinco láminas por muestra. La técnica de bloques en los cuales las muestras celulares son embebidas en parafina generan entre 20 y 50 cortes.<sup>2</sup> Al tener un buen número de láminas aumenta la posibilidad de realizar múltiples estudios inmunocitoquímicos, hibridación in situ por fluorescencia (FISH) o PCR, que permiten correlacionar cambios moleculares y clinicopatológicos en tumores.<sup>3,4</sup>

Las micosis invasivas se diagnostican en muestras citológicas de acuerdo con las características morfológicas que se observan con coloraciones de H&E, Papanicolaou o Gomori en cortes histológicos de tejidos.<sup>5</sup> La visualización de hifas o levaduras depende de la concentración del hongo en la muestra. Los grupos de investigación Célula & Tejido y Grmic (infectología y microbiología clínica) estandarizaron la metodología para trabajar muestras líquidas que contienen hongos en bloques celulares utilizando agarosa como matriz. Se establecieron los protocolos para concentrar los hongos, los tiempos de fijadores que deben emplearse y las técnicas para embeber las células fúngicas obtenidas.

## Métodos

Para producir los bloques de agarosa en el laboratorio de técnica histológica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, se realizaron cultivos de los hongos *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, *Scedosporium apiospermum*, *Acremonium spp* y *Candida albicans* en medio RMPI-1640 suplementado. Se trabajó el hongo a baja y alta concentración mediante centrifugación a 5.000 rpm durante cinco a diez minutos. Las concentraciones de agarosa utilizadas fueron 2%, 3% y 4%. Se estableció la proporción de hongo en RMPI (1, 0,8 y 0,5 ml) y de agarosa fundida a 56°C (1, 1,3 y 1,5 ml) para obtener bloques que salían completos con el perfilador y se podían cortar.

El procesamiento de los bloques de agarosa se realizó siguiendo los protocolos del laboratorio de técnica histológica y constó de las cuatro etapas: deshidratación, aclaración, impregnación en parafina y la inclusión de los bloques de agarosa. Se probaron los protocolos en horno microondas, convencional y en el procesador (**Tabla 1**). La selección del mejor protocolo se basó en la facilidad para realizar los cortes de cinco micras y la detección de los hongos con H&E y Gomori.

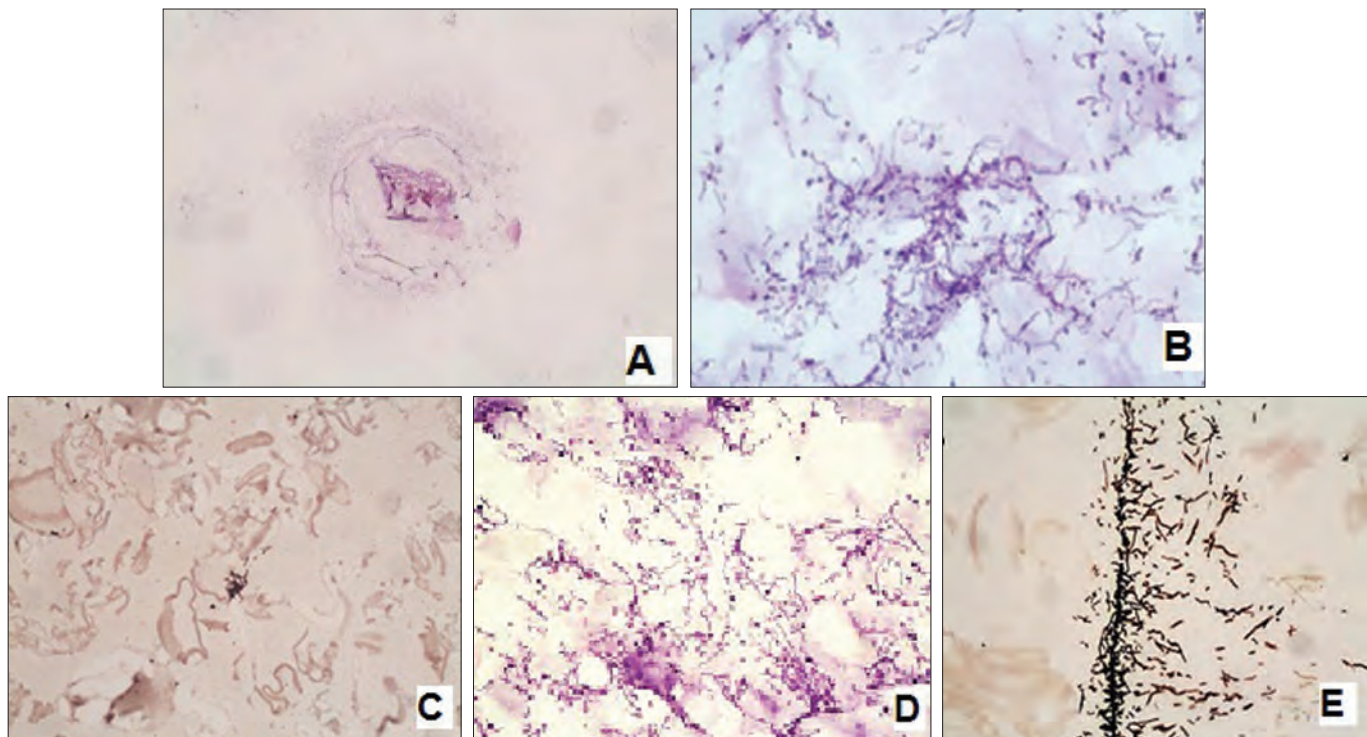
## Resultados

Se determinó que para producir los bloques de agarosa se requieren 0,5 ml del hongo en alta concentración en RMPI y 1,5 ml de agarosa al 2%. Los protocolos horno microondas, convencional y procesador se evaluaron de acuerdo con la calidad del bloque para cortado y la capacidad de detección del hongo al microscopio. Los bloques obtenidos en el protocolo horno microondas presentaron consistencia blanda, las secciones quedaban pegadas a la cuchilla del micrótopo y se destruían, se lograron hacer pocas láminas que al ser analizadas al microscopio con H&E mostraron la generación de artificios que no permitieron la detección de los hongos; las secciones coloreadas con Gomori se destruyeron al ser sometidas al ácido crómico (**Figura 1**). La consistencia de los bloques en el protocolo de horno fue adecuada, los cortes se realizaron con facilidad y se observó baja concentración de los hongos en las dos coloraciones (**Figura 1**). La calidad de los bloques en el protocolo del procesador fue adecuada, los cor-



**Tabla I. Procedimientos de los protocolos**

Protocolo: horno microondas	<p>Mezclar 1 ml de cultivo de hongo con 1 ml de agarosa.                  Solidificar la agarosa a temperatura ambiente.                  Fijar en formol salino al 10% por 24 horas.                  Deshidratar en horno microondas el bloque de agarosa en etanol 50%, 70%, 80%, 95%, y tres veces al 100%, cinco minutos para cada paso.                  Aclarar en xilol dos veces en horno microondas, cinco minutos para cada paso.                  Infiltrar en el bloque de parafina líquida a 64°C, diez minutos dos veces.</p>
Protocolo: horno convencional	<p>Mezclar 1 ml de cultivo de hongo con 1 ml de agarosa.                  Solidificar la agarosa a temperatura ambiente.                  Fijar en formol salino al 10% por 24 horas.                  Deshidratar en horno el bloque de agarosa en etanol 50%, 70%, 80%, 95% durante 30 minutos y tres veces al 100% durante 16 minutos.                  Aclarar en xilol tres veces, en horno, 15 minutos para cada paso.                  Infiltrar en el bloque de parafina líquida a 64°C, una hora dos veces.</p>
Protocolo: procesador	<p>Mezclar 0,5 ml de cultivo de hongo con 1,5 ml de agarosa.                  Solidificar la agarosa a temperatura ambiente.                  Fijar en formol salino al 10% por 24 horas.                  Deshidratar en procesador el bloque de agarosa en etanol 50%, 70%, 80%, 95% durante 30 minutos y tres veces al 100% durante una hora.                  Aclarar en xilol tres veces en procesador, una hora para cada paso.                  Infiltrar en el bloque de parafina líquida a 64°C, una hora dos veces.</p>



**Figura I.** Cortes de bloques de agarosa. **A:** protocolo horno microondas coloración H&E 10x. **B:** protocolo horno convencional coloración H&E 10x. **C:** protocolo horno convencional coloración Gomori 10x. **D:** protocolo procesador H&E 10x. **E:** protocolo procesador coloración Gomori 10x.

tes se realizaron sin problema y la concentración del hongo era apropiada para la rápida visualización de las estructuras fúngicas de los cinco tipo de hongos utilizados (**Figura 2**).

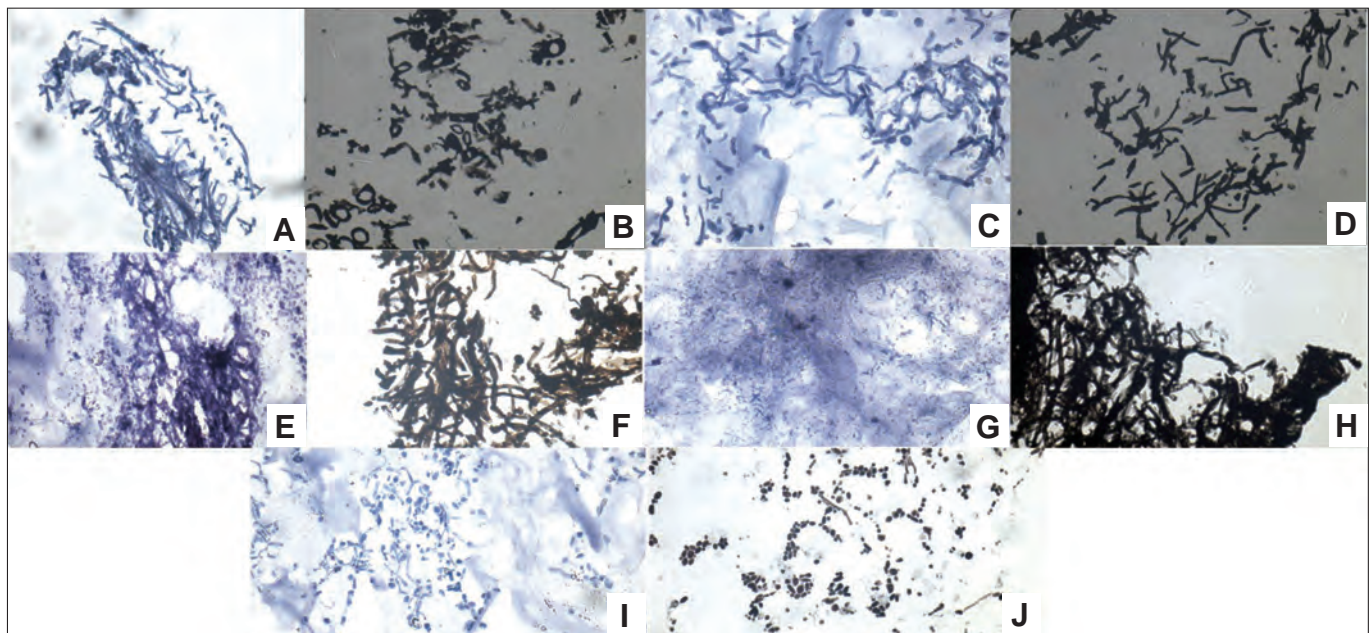
## Discusión

El método de inclusión en agarosa se utilizó para la producción de bloques de células micóticas. Para los bloques de tejidos se utiliza de rutina parafina, compuesto no miscible con agua<sup>6</sup>, por esta razón no se puede utilizar como matriz de muestras líquidas, como las empleadas en nuestro caso, cultivos líquidos de hongos.

La elección del fijador depende de las características que se desean estudiar, por ejemplo estructuras celulares, actividad enzimática o diagnósticos moleculares. La selección del formol salino se basó en el estudio comparativo de Nietner, al establecer que con este la morfología general y la detección de diferentes proteínas por inmunohistoquímica era mejor que con alcohol formol ácido (AFA), PAXgene®, HOPE® y combinación de AFA o formol con tratamientos de ultrasonidos.<sup>7</sup> El Colegio Americano de Patología ha

descartado el uso de fijadores no basados en formol y/o metodologías alternas, de acuerdo con las recomendaciones establecidas por un comité encargado de la estandarización de la técnica de inmunohistoquímica para el diagnóstico citológico.<sup>8</sup>

La utilización de horno microondas se ha aplicado desde 1970 para estudios de microscopía electrónica, hibridación in situ y PCR. El procedimiento histológico se realiza en un día y ha permitido reducir en forma considerable los tiempos de deshidratación y aclaramiento de los bloques para generar resultados rápidos.<sup>9</sup> Nosotros observamos la reducción de tiempo pero la calidad de los bloques de agarosa obtenidos con el protocolo horno microondas era inadecuada. Los cortes en el micrótopo eran difíciles y las secciones obtenidas no permanecían adheridas a las láminas durante los procesos de coloración. A pesar de que se ha recomendado la implementación del horno microondas en cámara de vacío, bajo controles de temperatura y tiempo con resultados superiores a los obtenidos en el método convencional, aún no se ha establecido el efecto del proceso sobre los tejidos y los cambios que se producen en proteínas.<sup>10</sup>



**Figura 2.** Cortes de bloques de agarosa con protocolo procesador. **A:** *Aspegillus sp.* H&E 40x. **B:** *Aspegillus sp.* Gomori 40x. **C:** *Fusarium sp.* H&E 40x. **D:** *Fusarium sp.* Gomori 40x. **E:** *Acremonium sp.* H&E 40x. **F:** *Acremonium sp.* Gomori 40x. **G:** *Scedosporium sp.* H&E 40x. **H:** *Scedosporium sp.* Gomori 40x. **I:** *Candida albicans* H&E 40x. **J:** *Candida albicans* Gomori 40x.

La agarosa es una matriz gelatinosa que le confiere al hongo una mayor protección de los factores físicos y químicos a los cuales se someten las muestras durante el proceso histológico. Las biopsias de tejidos se tratan con diferentes químicos para deshidratación, aclaración e impregnación, que se puede llevar a cabo en un horno microondas o en uno con temperatura por encima del ambiente, con el fin de lograr una mejor penetración de los reactivos en los tejidos. Al ser la agarosa un medio sensible a altas temperaturas, las muestras fueron probadas en el procesador de tejidos automático el cual utiliza los mismos reactivos químicos, pero estos actúan a temperatura ambiente, excepto la parafina, lo que hace que el proceso dure doce horas pero con una eficacia mayor gracias a la temperatura con la que se lleva a cabo el proceso.

Las técnicas de bloques celulares se usan en estudios citológicos de muestras de pleura, líquido peritoneal y lavado bronquial para diagnóstico de cáncer.<sup>11</sup> Los bloques de agarosa se han empleado en el área de odontología en estudios de placa subgingival con *Candida albicans*<sup>12</sup> y en veterinaria para el diagnóstico de osteomielitis por *Aspergillus spp*<sup>13</sup> y diferentes tipos de tumores mamarios en caninos.<sup>14</sup> Establecimos que el protocolo realizado en el procesador es reproducible, se obtienen secciones íntegras y se mantiene la estructura de los hongos, por estas razones puede usarse en muestras de hongos invasivos.

## Conclusiones

La utilización de agarosa como matriz para muestras líquidas es aplicable para la producción de bloques celulares. El protocolo del procesador para obtener múltiples láminas es reproducible y las láminas permitieron la visualización fácil de los hongos con las coloraciones de H&E y Gomori.

## Referencias

1. Bravo Garcia M. Manual de técnicas y procedimientos histopatológicos. México: Universidad Michoacana De San Nicolas De Hidalgo; 2011.
2. Kerstens HM, Robben JC, Poddighe PJ, Melchers WJ, Boonstra H, de Wilde PC, et al. AgarCyto: a novel cell-processing method for multiple molecular diagnostic analyses of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem*. 2000 May;48(5):709-18.
3. Khan S, Omar T, Michelow P. Effectiveness of the cell block technique in diagnostic cytopathology. *J Cytol*. 2012 Jul; 29(3):177-82.
4. Nocito A, Kononen J, Kallioniemi OP, Sauter G. Tissue microarrays (TMAs) for high-throughput molecular pathology research. *Int J Cancer*. 2001 Oct 1; 94(1):1-5.
5. Powers CN. Diagnosis of infectious diseases: a cytopathologist's perspective. *Clin Microbiol Rev*. 1998 Apr; 11(2):341-65.
6. Molist P, Pombal M, Megias M. Atlas de histología vegetal y animal [monografía en Internet]. Vigo (Pontevedra, España): Universidad de Vigo; 2008 [citado 23 Sep. 2013]. Disponible en: <http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>.
7. Nietner T, Jarutat T, Mertens A. Systematic comparison of tissue fixation with alternative fixatives to conventional tissue fixation with buffered formalin in a xenograft-based model. *Virchows Archiv*. 2012;461(3):259-69.
8. Goldstein NS, Hewitt SM, Taylor CR, Yaziji H, Hicks DG. Recommendations for improved standardization of immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007 Jun; 15(2):124-33.
9. Emerson LL, Tripp SR, Baird BC, Layfield LJ, Rohr LR. A comparison of immunohistochemical stain quality in conventional and rapid microwave processed tissues. *Am J Clin Pathol*. 2006 Feb;125(2):176-83.
10. Mathai AM, Naik R, Pai MR, Rai S, Baliga P. Microwave histoprocessing versus conventional histoprocessing. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008 Jan-Mar; 51(1):12-6.
11. Nigro K, Tynski Z, Wasman J, Abdul-Karim F, Wang N. Comparison of cell block preparation methods for nongynecologic ThinPrep specimens. *Diagn Cytopathol*. 2007 Oct;35(10):640-3.
12. Kavanagh K, Richardson M, Rautemaa R, Hietanen J. *Medical Mycology. Cellular and Molecular Techniques*. New York : John Wiley; 2007.
13. Zandoni DS, Grandi F, Cagnini DQ, Bosco SMG, Rocha NS. Agarose cell block technique as a complementary method in the diagnosis of fungal osteomyelitis in a dog. *Open Vet J*. 2012;2:19-22.
14. Zandoni DS, Kleeb SR, Xavier JG. Empleo do cell block de agarose como método complementar no diagnóstico citológico de tumores mamários caninos. *Ciênc. Rural*. 2013;43(3):489-95.

# DIAGNÓSTICO FRACTAL Y EUCLIDIANO DE CÉLULAS DE CUELLO UTERINO

Javier Rodríguez Velásquez MD\*, Signed Prieto\*\*, Fernando Polo MD\*\*\*, Catalina Correa\*\*, Yolanda Soracipa\*\*, Vanessa Blanco\*\*\*\*, Andrés Camilo Rodríguez\*\*\*\*\*

## Resumen

Basados en geometría fractal se hizo un diagnóstico objetivo y reproducible de células de cuello uterino, que diferencia las normales de aquellas con lesión de bajo grado (LEIBG) o cancerígenas, identificando en forma cuantitativa las células ASCUS. *Objetivo:* establecer una metodología diagnóstica de las células cervicales normales y preneoplásicas con aplicación simultánea de geometría fractal y euclidiana para definir parámetros matemáticos distintivos de cada uno de dichos estados. *Métodos:* fotografías digitales de doce células de citologías de mujeres entre 20 y 55 años (tres normales superficiales, tres normales intermedias, tres LEIBG y tres ASCUS). Mediante un programa se calculó la dimensión fractal de tres objetos matemáticos: núcleo, citoplasma y totalidad, a partir del método *box-counting*; de manera simultánea se determinó el número de píxeles ocupados por la superficie de cada uno y los espacios ocupados por el borde de estos objetos en cada una de las cinco rejillas, para comparar los valores obtenidos. *Resultados:* al superponer las rejillas de dos y cuatro píxeles los valores de los espacios de ocupación del núcleo permiten establecer diferencias matemáticas entre los grupos de células, presentando como valores en la rejilla dos: normales superficiales (53-56), normales intermedias (75), LEIBG (120-159) y ASCUS (104-121). *Conclusiones:* se estableció una metodología matemática diagnóstica que diferencia estados preneoplásicos con base en medidas fractales y euclidianas simultáneas del borde del núcleo celular.

*Palabras clave:* diagnóstico, fractal, euclidiano, citología, cérvix.

*Abreviaturas:* LEIBG, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; ASCUS *atypical squamous cells of undetermined significance* (células escamosas atípicas de significado indeterminado); GF, geometría fractal.

## FRACTAL AND EUCLIDIAN DIAGNOSIS OF CERVIX CYTOLOGY

### Abstract

An objective and reproducible diagnosis of cervix cytology was made based on fractal geometry, to discriminate between normal cells and low-grade lesion (LSIL) or cancer cells, quantitatively identifying ASCUS cells. *Objective:* to establish a diagnostic methodology of cervix normal cells and pre-neoplastic cells applying fractal and Euclidian geometry simultaneously to define distinctive mathematical parameters of each of these states. *Methods:* digital photographs of twelve cytology smears of women between 20 and 55 years of age (three normal-appearing superficial cells, three

Fecha recibido: julio 16 de 2013 - Fecha aceptado: agosto 2 de 2013

\* Director Grupo Insight. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country. Bogotá DC, Colombia.

\*\* Investigadora Grupo Insight. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country. Bogotá DC, Colombia.

\*\*\* Líder del grupo de Investigación en Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

normal-appearing intermediate cells, three LSIL and three ASCUS). The fractal dimension of three mathematical objects: nuclei, cytoplasm and whole cells was calculated by means of a program based on the box-counting method; simultaneously determining the number of pixels occupied by the area of each of them and the spaces occupied by the outer margin of these objects in each of the five grids, to compare the obtained values. *Results:* when two and four pixel grids were superimposed on the cell, values of the occupied spaces of the nuclei allow mathematical differences to be established between groups of cells, presenting values in grid two: normal superficial (53-56), normal intermediate (75), LSIL (120-159) and ASCUS (104-121). *Conclusions:* a mathematical diagnostic methodology was developed differentiating pre-neoplastic states based on simultaneous fractal and Euclidian measures of the peripheral margin of the cell nuclei.

*Key words:* diagnostic, fractal, Euclidian, cytology, cervix.

## Introducción

Las nomenclaturas para informes citológicos ginecológicos se basan en gran medida en observaciones cualitativas de la morfología celular. Dentro de ellas, es reconocida la clasificación o sistema Bethesda<sup>1</sup>, que permite catalogar las anormalidades celulares preneoplásicas mediante un sistema binario, denominando dichas anormalidades como lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo grado.<sup>1</sup> Pese a haber logrado un consenso, la clasificación Bethesda no ha sido adoptada en todos los países<sup>1</sup>, e incluye una zona gris denominada ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado. Son células que no tienen un adecuado diagnóstico y no se puede establecer cuáles evolucionarán a cáncer o bien volverán a presentar características de normalidad.

Las estructuras biológicas, como el cuerpo humano, se pueden caracterizar en forma adecuada mediante geometría fractal<sup>2</sup>, que se ha aplicado en diferentes áreas de la ciencia como morfología y fisiología animal y humana, economía, hidrología y geología, entre otros.<sup>3-5</sup> La GF surge como respuesta a la imposibilidad de realizar mediciones precisas de objetos naturales irregulares con la geometría euclidiana que mide longitudes, áreas y volúmenes de objetos regulares y homogéneos.<sup>6</sup> Con ella es posible determinar el grado de irregularidad de un objeto, cuyo resultante es una medida numérica adimensional, denominada dimensión fractal.<sup>7</sup> Existen diferentes formas de calcularla cuando es un objeto irregular. El fractal abstracto, cuya característica principal es la sibi semejanza o similitud entre sus partes y la totalidad, se mide a

partir de la dimensión de Hausdorff; el fractal salvaje, dado por la superposición entre sus partes, se mide mediante el método de *box-counting*<sup>8,9</sup>, por último, el fractal estadístico caracterizado por distribuciones hiperbólicas, que se mide mediante la ley de Zipf y Mandelbrot.<sup>10</sup>

En medicina el uso de dimensiones fractales ha permitido el desarrollo de importantes resultados tanto a nivel clínico como experimental, donde se ha efectuado la caracterización de objetos como la estructura neuronal y pulmonar, los intestinos, los vasos sanguíneos de diferentes estructuras, los árboles venosos y arteriales y la ramificación de las fibras del músculo cardíaco, al igual que otras redes como el árbol traqueobronquial y el sistema de conducción de His Purkinje.<sup>4-6, 11,12</sup>

También ha sido aplicada con éxito en algunos estudios de cáncer, pues puede proporcionar medidas objetivas de diferenciación entre normalidad y enfermedad.<sup>13-19</sup> Por ejemplo, Pohlman y col.<sup>15</sup> y Lefebvre y Benali<sup>16</sup>, establecieron diferencias entre dimensiones fractales de imágenes mamográficas con lesiones neoplásicas y sin ellas, lo que permitiría la disminución de falsos positivos; Luzi y col.<sup>17</sup> encontraron que las dimensiones fractales de muestras de cáncer invasivo de vejiga de alto grado presentaron valores mayores que las de bajo grado; Landini y Rippin<sup>18</sup> realizaron un análisis multifractal del tejido conectivo de interfase de la mucosa oral en diferentes grados de lesión neoplásica, evidenciando espectros de valores para su discriminación. Gazit y col.<sup>3</sup> encontraron diferencias matemáticas a nivel morfológico y fisiológico, entre la vasculatura tumoral y normal en tejido ocular de

ratones en el desarrollo de neoplasias andrógeno dependientes.

La GF se ha aplicado en diversos fenómenos; por ejemplo en el área de la morfología y fisiología cardíaca se han diferenciado arterias coronarias de porcino normales y enfermas<sup>20</sup>; a partir de dichos resultados se realizó una generación teórica permitiendo establecer el número total de arterias normales y reestenosadas posibles.<sup>21</sup> También se ha empleado en el desarrollo de metodologías diagnósticas en ecocardiografía pediátrica<sup>22</sup>, la ramificación coronaria izquierda en angiografías<sup>23,24</sup> y el venticulograma izquierdo.<sup>25</sup>

Además se han realizado estudios de muestras citológicas de cuello uterino, desarrollando una caracterización matemática del grado de irregularidad de las células del epitelio escamoso identificadas al microscopio como normales, ASCUS y LEIBG.<sup>26</sup> Luego se desarrolló una evaluación diagnóstica fractal<sup>27</sup> donde se encontraron diferencias matemáticas entre células normales y L-SIL, diferenciando ASCUS que pueden tener las relaciones matemáticas de normalidad o de L-SIL. Hace poco se desarrolló una nueva metodología de investigación para células del epitelio escamoso del cuello uterino aplicable a la clínica, confirmando el trabajo desarrollado antes y hallando los prototipos geométricos celulares que representan a todas las posibles células que se pueden presentar en la práctica clínica, proporcionando una evaluación objetiva y reproducible que diferencia normalidad de lesiones preneoplásicas y carcinoma, aclarando con ayuda matemática el diagnóstico de células ASCUS.<sup>28</sup>

Sin embargo, se ha visto que en muchos casos las dimensiones fractales evaluadas de forma aislada no permiten diferenciar normalidad de enfermedad, como en el caso de la estructura eritrocitaria. Así se desarrolló una metodología que permite la diferenciación de eritrocitos normales y patológicos, de utilidad para la determinación de la viabilidad de bolsas de transfusión, mediante el uso simultáneo de geometría fractal y euclidiana.<sup>29</sup> Este trabajo demostró que es posible lograr medidas objetivas y reproducibles de aplicación clínica mediante la unión de ambas geometrías, en casos donde el uso de solo una de ellas no permita el establecimiento de diferencias.

El propósito del presente trabajo es desarrollar un diagnóstico matemático de células de cuello uterino normales y preneoplásicas, mediante la aplicación simultánea de geometría fractal y euclidiana, a partir de las dimensiones fractales y los espacios de ocupación de la superficie y el borde de los objetos que componen las células.

## Metodología

**Definiciones:** *fractal*: objeto irregular o irregularidad del mismo<sup>2</sup>; *dimensión fractal*: medida numérica que evalúa la irregularidad de un objeto; para esta investigación se utilizó la de *box-counting*, empleada para fractales salvajes y descrita en la ecuación<sup>6</sup>:

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(K+1)}) - \text{Log}N(2^{-K})}{\text{Log}2^{K+1} - \text{Log}2^K} = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(K+1)})}{N(2^{-K})}$$

donde N es el número de cuadros que contiene el contorno del objeto, K el grado de partición de la cuadrícula y D la dimensión fractal; *superficie del objeto*, el número de pixeles ocupados por cada uno de los objetos definidos en cada célula (núcleo, citoplasma y totalidad); y *borde del objeto*, el número de cuadros ocupado por cada uno de los contornos de los objetos definidos en cada célula (núcleo, citoplasma y totalidad), con cada rejilla utilizada en el espacio de *box counting*.

## Procedimiento

Este es un estudio en el que se tomaron en el servicio de patología del Hospital San José de Bogotá DC, muestras de citología de cuello uterino de mujeres con edades entre 20 y 55 años. Se seleccionaron doce células provenientes de las muestras citológicas: tres superficiales normales, tres intermedias normales, tres ASCUS y tres LEIBG. Los diagnósticos fueron realizados por un citólogo experto de acuerdo con los parámetros de evaluación actual.

Para la observación y toma de fotografías se utilizó un microscopio Leika Dm-2500, con un aumento de 100x. Se tomaron microfotografías digitales de las células

de los extendidos, cuyas imágenes fueron llevadas a través de una interfase al computador, para ser analizadas por un editor de imágenes.

Empleando un programa (*software*) desarrollado antes, se calcularon las dimensiones fractales de tres objetos matemáticos definidos, que son: núcleo, citoplasma sin núcleo y totalidad de cada célula; para ello el programa superpone a cada imagen cinco rejillas de diferente magnitud (2, 4, 8, 16 y 32 píxeles), y cuantifica el número de cuadros que ocupa el borde de cada uno de los objetos medidos. Luego los valores hallados de los cuadros de ocupación retornan a la función que evalúa la dimensión fractal mediante el método de *box-counting*, usando la fórmula establecida en las definiciones. Se anotaron los valores del número de cuadros que son tocados por el borde de los objetos definidos en la rejilla utilizada y el número de píxeles que ocupa la superficie de cada uno de ellos. Por último se realizaron comparaciones entre las medidas obtenidas para la normalidad celular, tanto superficial como intermedia, así como para células ASCUS y LEIBG, en busca de posibles diferencias matemáticas de aplicabilidad diagnóstica.

## Resultados

El análisis de los resultados mostró que las rejillas de mayor utilidad para la diferenciación del estado celular eran las de 2 y 4 píxeles, pues el nivel de escala de las restantes no permite evidenciar con claridad las diferencias en todos los casos. Dado que el mayor nivel de detalle es logrado con la de 2 píxeles, los resultados se presentarán a continuación sólo con esa rejilla, señalando los valores con la de 4 píxeles en los casos significativos.

Los valores del borde del núcleo en las rejillas (2 y 4) permiten establecer diferencias objetivas entre los grupos de células normales superficiales, las normales intermedias y las que presentaron LEIBG. Con las de 8, 16 y 32 píxeles comienzan a presentarse superposiciones entre los valores de los grupos. Por ejemplo, en el caso de la rejilla 2, las cifras del borde del núcleo se encontraron entre 53 y 56 para las células superficiales normales, mientras que para las normales intermedias estas fueron siempre de 75 y para las células con LEIBG se encontraron entre 120 y 159. En cambio los

valores de las células ASCUS están entre 104 y 121 y aunque en dos de los tres casos evaluados estos no se superponen con ninguno de los otros grupos, oscilan entre la normalidad de células intermedias y de LEIBG; en el caso de la célula AS2 se encuentra dentro del rango que caracterizó a las células con LEIBG, pero muy cerca al límite inferior con 121. En el caso de la rejilla 4, no se presentan superposiciones entre los rangos de ninguno de los grupos medidos, incluyendo el grupo de células ASCUS.

Los valores del borde del citoplasma en la rejilla 2 presentan diferencias entre normalidad, LEIBG y ASCUS, pero no se pueden diferenciar las células normales intermedias de las superficiales. Hubo valores entre 472 y 522 en células normales superficiales, entre 448 y 459 en normales intermedias, entre 411 y 528 en LEIBG y entre 616 y 808 en células ASCUS (**Tablas 1 a 4**).

Los valores del borde de la totalidad con la rejilla 2 se encontraron entre 511 y 585 para células normales superficiales, entre 523 y 580 en normales intermedias, entre 561 y 656 para LEIBG y entre 732 y 935 en las células ASCUS, medidas que no permiten diferenciar entre los grupos (**Tablas 1 a 4**).

Las dimensiones fractales de los objetos componentes definidos en células normales superficiales se encontraron entre 0,936273 y 1,25845, para las normales intermedias entre 0,943128 y 1,04576, para LEIBG entre 0,93701 y 1,00523, y para ASCUS entre 0,953318 y 1,14321, sin que se pudieran establecer rangos diferenciadores al comparar las medidas de núcleo, citoplasma y totalidad, entre los diferentes grupos (**Tablas 1 a 4**).

Los valores de la superficie evaluada en píxeles para el núcleo de células normales superficiales se encontraron entre 659 y 758, para normales intermedias se encontraron entre 1.327 y 1.487, para LEIBG entre 2.890 y 5.396 y para células ASCUS entre 2.035 y 3.109 (**Tablas 1 a 4**). Se evidencia que la superficie del núcleo de las células superficiales es diferenciable de intermedias normales y de lesión de bajo grado pero se encuentra una superposición entre las cifras de ASCUS y LEIBG.

**Tabla 1.** Células normales superficiales: medidas de espacios de ocupación del borde con cada una de las rejillas, dimensión fractal y superficie en pixeles de cada uno de los objetos

REJILLAS	N1			N2			N3			
	N	T	C	N	T	C	N	T	C	
Borde	2	56	540	472	55	511	447	53	585	522
	4	32	292	256	29	240	227	30	311	279
	8	16	148	127	13	142	122	16	161	145
	16	8	78	66	8	71	61	8	82	74
	32	2	36	30	4	36	31	4	40	36
Dimensión fractal	1,16147	0,97182	0,990711	0,94207	0,96185	0,967602	0,936273	1,25845	0,963063	
Superficie	758	40933	39710	732	41935	40726	659	60043	58915	

**Tabla 2.** Células normales intermedias: medidas de espacios de ocupación del borde con cada una de las rejillas, dimensión fractal y superficie en pixeles de cada uno de los objetos

REJILLAS	I1			I2			I3			
	N	T	C	N	T	C	N	T	C	
Borde	2	75	523	448	75	539	459	75	580	492
	4	40	279	236	38	295	251	41	309	261
	8	20	144	122	21	151	128	22	160	137
	16	10	75	63	9	74	64	10	78	66
	32	4	37	33	5	36	30	4	41	35
Dimensión fractal	1,04576	0,953773	0,943128	0,989178	0,980335	0,984246	1,04933	0,963077	0,960997	
Superficie	1327	42659	41180	1352	46477	44963	1487	49034	46891	

**Tabla 3.** Células con LEIBG: medidas de espacios de ocupación del borde con cada una de las rejillas, dimensión Fractal y superficie en pixeles de cada uno de los objetos

REJILLAS	L1			L2			L3			
	N	T	C	N	T	C	N	T	C	
Borde	2	120	653	528	159	656	494	137	561	411
	4	67	355	285	84	343	253	77	303	222
	8	33	187	150	42	176	130	40	151	112
	16	18	91	74	20	89	65	20	77	59
	32	9	50	40	10	43	31	10	37	30
Dimensión fractal	0,93701	0,937805	0,93903	1,00523	0,980891	0,994897	0,949707	0,982119	0,946398	
Superficie	2890	52416	48553	5396	45487	38930	4596	28364	22602	



**Tabla 4. Células ASCUS: medidas de espacios de ocupación del borde con cada una de las rejillas, dimensión fractal y superficie en pixeles de cada uno de los objetos**

REJILLAS	AS1			AS2			AS3			
	N	T	C	N	T	C	N	T	C	
Borde	2	116	834	702	121	935	808	104	732	616
	4	61	399	328	60	440	369	53	405	344
	8	33	178	140	32	190	155	27	208	175
	16	16	83	65	18	89	72	11	108	91
	32	8	38	30	8	40	32	7	52	44
Dimensión fractal	0,96467	1,11772	1,14321	0,957469	1,13994	1,1674	1,00547	0,953741	0,953318	
Superficie	2685	146810	142593	3109	146579	142497	2035	93705	93705	

La superficie del citoplasma se encontró entre 39.710 y 58.915 para células superficiales normales, entre 41.180 y 46.891 para intermedias normales, entre 22.602 y 48.553 para LEIBG y entre 90.364 y 142.593 para ASCUS, medidas que no permiten diferenciar normalidad de LEIBG (**Tablas 1 a 4**).

La superficie de la totalidad de la célula presentó valores entre 40.933 y 60.043 para células superficiales normales, entre 42.659 y 49.034 para intermedias normales, entre 28.364 y 52.416 para LEIBG y entre 93.705 y 146.810 para las células ASCUS (**Tablas 1 a 4**). Se evidencia que es imposible diferenciar los rangos de normalidad y anormalidad.

Las proporciones del borde en su totalidad respecto al núcleo en la rejilla 2 se encontraron entre 9,290 y 11,037 en células superficiales normales, entre 6,973 y 7,733 en intermedias normales, entre 4,094 y 5,441 en LEIBG, y entre 7,038 y 7,727 en células ASCUS, evidenciándose que de este modo es posible diferenciar todos los grupos, con excepción de las células ASCUS respecto a las intermedias normales, cuyos valores se encuentran superpuestos. Esto mismo ocurre al comparar las proporciones del citoplasma respecto al núcleo y de la totalidad respecto al citoplasma (**Tabla 5**).

## Discusión

Este es el primer trabajo en el que se realiza un diagnóstico matemático que permite la diferenciación objetiva y reproducible de células del cuello uterino normales

superficiales, normales intermedias, ASCUS y con lesión intraepitelial de bajo grado, mediante el uso simultáneo de geometría fractal y euclidiana, aplicadas al núcleo celular, superando las clasificaciones basadas en parámetros cualitativos como el sistema Bethesda.<sup>1</sup>

**Tabla 5. Proporciones entre los bordes de cada objeto medido con la rejilla 2**

		T/N	C/N	T/C
Superficiales normales	N1	9,643	8,429	1,144
	N2	9,291	8,127	1,143
	N3	11,038	9,849	1,121
Intermedias normales	I1	6,973	5,973	1,167
	I2	7,187	6,120	1,174
	I3	7,733	6,560	1,179
LEIBG	L1	5,442	4,400	1,237
	L2	4,126	3,107	1,328
	L3	4,095	3,000	1,365
ASCUS	AS1	7,190	6,052	1,188
	AS2	7,727	6,678	1,157
	AS3	7,038	5,923	1,188

El número de espacios de ocupación del borde del núcleo en las rejillas de 2 y 4 pixeles presenta cifras que diferencian con claridad cada estado, evidenciando un aumento del tamaño del borde celular a medida que progresa la lesión. De este modo no sólo se llega a un diagnóstico que aclara la indeterminación de las células ASCUS, obteniendo valores matemáticos que diferencian no solo el estado de normalidad (super-

ficial e intermedia) o de LEIBG, sino que establece en forma cuantitativa la gravedad de la lesión para cualquier célula, con el aumento del valor de la medida del borde del núcleo, haciendo innecesario el uso de clasificaciones que utilicen parámetros cualitativos.

Aunque los valores matemáticos que permiten establecer el diagnóstico son los del borde del núcleo, se encontraron diferenciaciones significativas y de posible importancia clínica, que es necesario investigar a futuro. Tal es el caso de las cifras del borde del citoplasma en la rejilla 2, que diferencian estados de normalidad, LEIBG y ASCUS, pero no se pueden separar las células normales intermedias de las superficiales. Del mismo modo, la medida de superficie del núcleo caracteriza células normales superficiales, normales intermedias y LEIBG, pero los valores de las ASCUS se superponen a los de LEIBG. Al estudiar las proporciones de los bordes de las partes con la totalidad, se encontró que permiten diferenciar cada estado estudiado, excepto las células ASCUS de intermedias normales. Las medidas restantes no permiten establecer diferencias significativas.

De la misma forma que el diagnóstico realizado antes con base en geometría fractal y el concepto de variabilidad y AMI celular<sup>27,28</sup>, esta metodología diagnóstica establece diferencias objetivas y reproducibles entre normalidad y LEIBG, permitiendo además identificar células normales superficiales, intermedias y ASCUS. Es importante establecer en futuras investigaciones las implicaciones de la aplicación simultánea de la metodología diagnóstica desarrollada por Rodríguez y col.<sup>27,28</sup> con base en medidas de variabilidad fractal y AMI celular, y las medidas obtenidas en el presente trabajo.

En el último siglo el cáncer de cérvix ha sido una de las patologías oncológicas más estudiadas, pero ha sido imposible establecer en forma cuantitativa las características de lesiones premalignas y malignas, por lo que el diagnóstico citológico es dependiente de la experiencia del observador, dificultando la unificación de los sistemas de clasificación y la emisión de conclusiones exactas durante el estudio patológico<sup>1,30</sup>, en especial en el paso desde normalidad a lo que en el sistema Bethesda se denomina LEIBG.

Uno de los parámetros evaluados en todos los sistemas es el aumento del tamaño del núcleo, asociado con la aparición de lesiones premalignas y malignas y que por lo regular se establece en forma cualitativa por el experto.<sup>1,30,31</sup> Esta metodología permite la cuantificación objetiva de los cambios del núcleo, eliminando la subjetividad intrínseca de las evaluaciones cualitativas utilizadas en la actualidad, superando de este modo al sistema Bethesda.

La célula AS2 tuvo un borde cuyo valor en la rejilla de 2 pixeles se superpone con los valores de lesión de bajo grado, siendo muy cercana al límite inferior. Este hecho evidencia la dificultad matemática de establecer este tipo de diferenciaciones en forma cualitativa, lo que ha llevado a los expertos a continuar con la clasificación ASCUS en el sistema Bethesda, con el fin de delimitar la “zona gris” de indeterminación entre normalidad y lesiones de bajo grado. Dado el impacto clínico a nivel mundial del diagnóstico de estas células, es importante realizar más medidas con la metodología desarrollada, con un mayor número de células ASCUS, para confirmar las diferencias fundamentales y de este modo ratificar su aplicabilidad clínica. Del mismo modo, los resultados obtenidos deben usarse en futuros trabajos con células cancerígenas para ampliar el campo diagnóstico a cualquier grado de lesión incluyendo carcinoma.

En general, la hipótesis genética respecto al cáncer enuncia que los tumores son monoclonales, implicando que una masa tumoral se produce por la expansión clonal de una única célula progenitora que ha sufrido el daño genético, lo que significa que es necesaria una alteración del núcleo para el desarrollo tumoral. Al basarse en una forma de pensamiento matemática y acausal, esta metodología establece diferencias diagnósticas independientes de la etiología tumoral. En este sentido, esta nueva forma de medición del núcleo celular puede ser de utilidad para el diagnóstico de células preneoplásicas en cualquier tipo de tejido, por lo cual es importante realizar nuevos estudios en esta área.

La medida del borde celular es inadecuada solo con medidas euclidianas, por tratarse de una estructura irregular. Para lograrla fue necesario estudiar el contexto

del espacio fractal de *box counting*, determinando el número de espacios ocupados en las diferentes escalas evaluadas. De este modo se obtuvo una medida euclidiana en un espacio fractal, simbiosis que permitió establecer diferencias diagnósticas de aplicabilidad clínica, contradiciendo la posición de Mandelbrot<sup>7</sup>, quien afirmó siempre que la geometría fractal y la euclidiana están separadas y no pueden unirse, por referirse a objetos de naturaleza y características completamente diferentes. Cabe destacar que el nacimiento mismo de la geometría fractal está asociada con la comparación con medidas euclidianas, señalando que no están separadas.<sup>8,9</sup>

El determinismo basado en la causalidad fue el método de investigación válido para cualquier área durante la era de la mecánica newtoniana, el cual fue cuestionado durante el desarrollo de la mecánica estadística<sup>32</sup>, las teorías del caos<sup>33</sup> y la cuántica.<sup>34</sup> Desde estas, la causalidad dejó de ser fundamento para entender la naturaleza y sus fenómenos. Desde esta perspectiva caótico determinista acausal, Prigogine<sup>35</sup> considera que solo tenemos ventanas temporales para la evaluación de los fenómenos. Siguiendo esta línea, la presente metodología se desarrolló desde un punto de vista donde las relaciones causa efecto no se consideran, es por esto que es independiente de elementos externos como la edad, factores de riesgo y de cualquier análisis poblacional, pues lo que se observa son ventanas temporales de las células, revelando un orden armónico subyacente a la irregularidad fractal y a la linealidad euclidiana en forma simultánea con la estructura celular, estableciendo características evaluables matemáticas que permiten determinar parámetros objetivos, diferenciando normalidad y cada uno de los grados de lesión intraepitelial.

Aplicando el razonamiento seguido por la física teórica, en este trabajo se parte de pocas células, escogidas por ser características de cada uno de los estados estudiados, con el fin de desarrollar una inducción que permita establecer diferencias para cualquier célula cervical del universo definido. Este mismo tipo de pensamiento permitió no solo el logro de la metodología para identificar células preneoplásicas y neoplásicas basadas en dimensiones fractales<sup>27,28</sup>, sino también ha

sido base para diagnósticos y predicciones de aplicabilidad clínica en todas las áreas de la medicina. Tal es el caso de la monitoría cardíaca fetal<sup>10</sup> y la dinámica cardíaca del adulto, donde se logró diferenciar normalidad, enfermedad crónica y aguda, así como la evolución entre estos estados con base en la probabilidad y proporciones de la entropía<sup>36,37</sup> y se estableció una ley exponencial que predice todas las posibles dinámicas cardíacas.<sup>38</sup> En el área de inmunología se han expuesto teorías, caracterizaciones y predicciones de péptidos de unión.<sup>39,40</sup> En el campo de la epidemiología se han desarrollado predicciones anuales de las dinámicas de malaria y de dengue y se realizó una predicción de brotes de malaria para grupos de tres semanas en 820 municipios de Colombia.<sup>41</sup> En el área de la infectología se desarrolló una metodología predictiva de linfocitos T CD4, mediante la teoría de la probabilidad.<sup>42</sup> Estos trabajos resaltan la importancia y aplicabilidad práctica de las medidas físicomatemáticas en la medicina, como el que se plantea en este trabajo.

## Limitaciones

Existen varios factores inherentes a la técnica de la citología de cuello uterino que se deben tener en cuenta en la aplicación de la presente metodología, como los procesos de desecación y glicogenización que pueden modificar la relación núcleo/citoplasma simulando una célula ASCUS, la presencia de histiocitos y la técnica colorimétrica empleada.

Del mismo modo se deben tener presente los aspectos subyacentes a los cambios morfológicos celulares dependientes del ciclo hormonal natural y durante el climaterio, dado que pueden generar similitudes con células intermedias.

## Conclusiones

Se desarrolló una metodología diagnóstica de las células de cuello uterino que diferencia las normales superficiales, normales intermedias, con LEIBG y ASCUS, mediante la aplicación simultánea de geometría fractal y euclidiana al borde del núcleo celular. Las medidas cuantifican la progresión de las alteraciones

celulares hacia lesiones de mayor grado, con el aumento del valor del borde del núcleo, haciendo innecesario el uso de clasificaciones basadas en parámetros cualitativos como el sistema Bethesda. La metodología desarrollada define en forma cuantitativa el estado ASCUS, evidenciando por qué es tan difícil lograr un diagnóstico unívoco en observaciones cualitativas y proporcionando una medida objetiva y reproducible del estado celular aplicable a la clínica.

## Referencias

- Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001). *Rev Esp Patol.* 2003; 36(1):5-10.
- Mandelbrot B. *The Fractal Geometry of Nature*. New York: W.H. Freeman; 1972. p. 341-48.
- Gazit Y, Baish JW, Safabakhsh N. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. *Microcirculation.* 1997; 4:395-402.
- Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am.* 1990; 262:42-9.
- Goldberger A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet.* 1996; 347:1312-14.
- Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Gran Bretaña?. En: Mandelbrot B. *Los Objetos Fractales*. Barcelona: Tusquets; 2000. p. 27, 50.
- Mandelbrot B. Introducción. En: Mandelbrot B. *Los Objetos Fractales*. Barcelona: Tusquets Eds; 2000. p.13-26.
- Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. Limits and self similarity. In: *Chaos and fractals: new frontiers of science*. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 135-82.
- Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. Length area and dimension. Measuring complexity and scalling properties. In: *Chaos and fractals: new frontiers of science*. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 183-228.
- Rodríguez J. Dynamical systems theory and ZIPF – Mandelbrot Law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. XVIII Figo World Congress of Gynecology and Obstetric. Kuala Lumpur, Malaysia. Nov 2006.
- West JW. *Fractal physiology and chaos in medicine*. Singapore: World Scientific; 1990.
- Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19; 99 Suppl 1:2466-72.
- Dey P, Rajesh L. Fractal dimension in endometrial carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol.* 2004 Apr 26; 26(2):113-6.
- Baish JW, Jain RK. Fractals and Cancer. *Cancer Res.* 2000 Jul 15; 60(14):3683-8.
- Pohlman S, Powell KA, Obuchowski NA, Chilcote WA, Grundfest-Broniatowski S. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med Phys.* 1996 Aug; 23(8):1337-45.
- Lefebvre F, Benali H, Gilles R, Kahn E, Di Paola R. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med Phys.* 1995 Apr; 22(4):381-90.
- Luzi P, Bianciardi G, Miracco C, Desanti MM, Del Vecchio MT, Alia L, Tosi P. Fractal analysis in human pathology. *Ann NY Acad Sci.* 1999 Jun; 879:255-57.
- Landini G, Rippin JW. Fractal dimensions of epithelial-connective tissue interfaces in premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of mouth. *Anal Quant Cytol Histol.* 1993 Apr; 15(2):144-9.
- Stehlík M, Mrkvička T, Filus J, Filus L. Recent developments on testing in cancer risk: a fractal and stochastic geometry. *Journal of Reliability and Statistical Studies.* 2012; 5 (Issue Special): 83-95.
- Rodríguez J, Mariño M, Avilan N, Echeverri D. Medidas fractales de arterias coronarias, un modelo experimental en reestenosis armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. *Rev Col Cardiología.* 2002; 10: 65-72.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics.* 2010; 10:1.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Ronderos M, Correa C. Diagnóstico Matemático de Ecocardiografías Pediátricas con Medidas de Dimensión Fractal evaluadas con Armonía Matemática Intrínseca. *Rev colomb Cardiol.* 2010; 17: 79-86.
- Rodríguez J, Álvarez L, Mariño M, Avilán N, Prieto S, Casadiego E, et al. Variabilidad de la dimensión fractal del árbol coronario izquierdo en pacientes con enfermedad arterial oclusiva severa. *Dinámica fractal de la ramificación coronaria.* *Rev Col Cardiol.* 2004;11(4):185-192.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Correa C, Álvarez L, Bernal P, et al. Variabilidad de la dimensión fractal de la ramificación coronaria izquierda en ausencia y presencia de enfermedad arterial oclusiva moderada y severa. *Rev Colomb Cardiol.* 2007; 14(3): 173-179.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Álvarez L, Forero G, et al. Diagnóstico fractal del ventriculograma cardiaco izquierdo. Geometría fractal del ventriculograma durante la dinámica cardíaca. *Rev Colomb Cardiol.* 2012; 19(1):18-24.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Wiesner C, Díaz M, Correa C. Descripción matemática con dimensiones fractales de células normales y con anomalías citológicas de cuello uterino. *Rev Cienc Salud.* 2006; 4(2):58-63.
- Rodríguez J. Nuevo método fractal de ayuda diagnóstica para células preneoplásicas del epitelio escamoso cervical. *Rev UDCA Act Div Cient.* 2011; 14(1):15-22.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Vitery S, et al. Generalización fractal de células preneoplásicas y cancerígenas del epitelio escamoso cervical de aplicación clínica. *Rev Fac Med.* 2010;18(2):173-181.
- Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology. *JMMS.* 2012 Nov; 3(11): 715-720.
- De Vita V Jr, Hellman S, Rosenberg S. *Principios y practica de oncología*. 5ª ed. Bogotá: Medica Panamericana: ARAN ediciones; 1997. p. 3376.
- Torroella M, Villa S. *Bases Genéticas del Cáncer*. México: Sección de Obras de Ciencia y Tecnología, 1998.
- Fernandez - Rañada A. Movimiento caótico. En: *orden y Caos*. Barcelona: Scientific American. Prensa Científica, 1990. p. 66-77.
- Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R. *Caos*. En: *orden y Caos*. Barcelona: Scientific American; 1990. p. 78-90.
- Feynman R, Leighton RB, Sands M. *Comportamiento cuántico*. En: Feynman R, Leighton RB, Sands M. *Física*. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana; 1987.
- Fernandez - Rañada A. Introducción. En: *orden y Caos*. Barcelona: Scientific American; 1990. p. 4-8.
- Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos: predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2010; 17: 115-129.
- Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Isaza D, Salazar G, Correa C, et al. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca. Predicciones de aplicación clínica. En: *Comunidad del Pensamiento Complejo*, editor. La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina. En Prensa.
- Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: predictions of clinic application. *J Med Sci.* 2011; 2(8):1050-1059.
- Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C. Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. *Inmunología.* 2010; 29(1):7-19.
- Rodríguez J, Bernal P, Correa C, Prieto S, Benítez L, Vitery S, et al. Predicción de unión de péptidos de MSA-2 y AMA-1 de Plasmodium Falciparum al HLA clase II. *Inmunología.* 2009; 28(3):115-124.
- Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2010;27(3):211-8.
- Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Álvarez L, et al. Predicción de la concentración de linfocitos T CD4 en sangre periférica con base en la teoría de la probabilidad. Aplicación clínica en poblaciones de leucocitos, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH. *Infectio.* 2012; 16(1): 15-22.

# FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO: UN RETO CLÍNICO

## HOSPITALES DE SAN JOSÉ E INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ

José Ignacio Hernández Cruz MD\*, Juan José Diaztagle Fernández MD\*\* Bernardo Cañón Jerez MD\*\*\*, Diego Galvis Roncancio MD\*\*\*, Lázaro Galván Ruíz MD\*\*\*, Nelson Giovanni León León MD\*\*\*\*

### Resumen

La fiebre de origen desconocido se ha convertido en una entidad de alto costo que requiere disponibilidad de varias pruebas diagnósticas. **Objetivo:** describir las características clínicas y etiológicas de los pacientes con fiebre de origen desconocido. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo tipo serie de casos, retrospectivo, de hospitalizados en el servicio de medicina interna por fiebre de origen desconocido, entre junio 1 de 2009 y marzo 31 de 2012, en los Hospitales de San José y el Infantil Universitario de San José. **Resultados:** población total 36 pacientes, edad promedio 42.6 años (DE 19.4), 58.3% hombres, 25% estudiantes universitarios, 66% diagnosticados en el Hospital de San José. Las etiologías más frecuentes fueron: enfermedades infecciosas (30.5%), colagenosis (19.4%), neoplásicas (11.1%), miscelánea (2.7%), no se encontró la causa en 36%. **Conclusión:** en nuestro estudio los pacientes fueron jóvenes con pocos antecedentes médicos. La patología infecciosa fue la más frecuente, seguida de enfermedades inflamatorias y fue imposible el diagnóstico etiológico en 36%. En algunos casos no se solicitaron exámenes que se consideran útiles. Se hace necesario tener en cuenta esta información para mejorar el abordaje diagnóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** fiebre, fiebre de origen desconocido, endocarditis bacteriana, tuberculosis.

**Abreviaturas:** FOD, fiebre de origen desconocido.

## FEVER OF UNKNOWN ORIGIN - A CLINICAL CHALLENGE - SAN JOSÉ AND INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ HOSPITALS

### Abstract

Fever of unknown origin has become a high-cost condition which requires the availability of various diagnostic tests. **Objective:** to describe the clinical and etiological characteristics of patients with fever of unknown origin. **Materials and Methods:** retrospective descriptive case study of internal medicine inpatients presenting with fever of unknown

Fecha recibido: agosto 22 de 2013 - Fecha aceptado: noviembre 29 de 2013.

\* Profesor Emérito Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Miembro de la Sociedad de Cirugía de Bogotá DC, Colombia.

\*\* Especialista en Medicina interna y Epidemiología. Magíster en Fisiología. Instructor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

\*\*\* Especialista en Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

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

origin, between June 1, 2009 and March 31, 2012, at San José and Infantil Universitario de San José hospitals. **Results:** total population: 36 patients, mean age: 42.6 years (SD 19.4), 58.3% men, 25% college students, 66% diagnosed at Hospital de San José. The most common etiologies were: infectious diseases (30.5%), collagenosis (19.4%), malignancies (11.1%), miscellaneous (2.7%), failure to reach a diagnosis: 36%. **Conclusion:** in our study patients were young people with a low rate of medical antecedents. Infectious etiology was the most common, followed by inflammatory disease and etiology was impossible to clarify in 36%. Exams which are considered useful were not requested in some cases. This data must necessarily be taken into account in order to improve the diagnostic approach to these patients.

**Key words:** fever, fever of unknown origin, bacterial endocarditis, tuberculosis.

## Introducción

En 1961 Petersdorf y Beeson publicaron en la revista *Medicine* (Baltimore) una serie de 100 pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD) en donde presentan las causas más frecuentes y los estudios diagnósticos realizados. Proponen los criterios diagnósticos para esta entidad: aumento de la temperatura  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  en algunas ocasiones durante un período de tres semanas, ante lo cual no se ha logrado ningún diagnóstico a pesar de una semana de investigación intrahospitalaria.<sup>1</sup> Esta se convirtió en la definición clásica de FOD y la publicación en uno de los pilares sobre el tema.

El concepto se ha modificado teniendo en cuenta la práctica médica contemporánea, los cambios propios de la medicina y en la actualidad no se requiere la evaluación intrahospitalaria durante una semana. La definición implica una evaluación entre tres o más consultas ambulatorias o tres días de estancia hospitalaria.<sup>2</sup> Hace poco Durack y Street propusieron una clasificación para la FOD, organizada en cuatro grupos: clásica, nosocomial, neutropénica y asociada con HIV, de acuerdo con la condición de base.<sup>3</sup> La definición mencionada antes aplica para la FOD clásica.

Las causas más comunes de FOD clásica se han dividido en infecciosas, malignas, inflamatorias y misceláneas.<sup>4-6</sup> Aunque hay una amplia información en la literatura acerca de este tema, no hay acuerdo en la forma en que se deben utilizar los exámenes paraclínicos que permitan un adecuado enfoque diagnóstico. Se han propuesto diversos algoritmos para lograrlo, pero ninguno ha sido validado de modo amplio que permita su uso en forma rutinaria.<sup>7-9</sup>

A pesar de los avances tecnológicos actuales en los métodos diagnósticos, un porcentaje no despreciable de pacientes permanecen sin causa etiológica conocida luego de realizarse una gran cantidad de pruebas paraclínicas.<sup>8,9</sup> El enfoque sigue dependiendo del cuadro clínico y de las características epidemiológicas propias de la región en donde se encuentre el paciente. Por tanto es fundamental conocer la epidemiología local. En el país se han informado algunas series de casos que aportan valiosa información acerca de este tema.<sup>10,11</sup> El objetivo del presente estudio es describir una población de pacientes con diagnóstico de FOD clásico en dos hospitales universitarios en la ciudad de Bogotá.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, tipo serie de casos, en donde se estudiaron pacientes con FOD clásico, hospitalizados en el servicio de medicina interna de los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José, entre junio 1 de 2009 y marzo 31 de 2012.

Se incluyeron pacientes que cumplieran con la definición de FOD clásica propuesta por Durack y Street, la cual es: a) fiebre documentada  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  con una evolución mayor o igual a tres semanas, sin causa establecida en el ingreso, b) paciente febril hospitalizado sin diagnóstico etiológico después de tres días de estancia y c) fiebre sin diagnóstico en dos o más consultas ambulatorias. Se excluyeron del estudio aquellos con las siguientes condiciones: a) afección neoplásica conocida, diagnosticada y en tratamiento terapéutico o paliativo, b) enfermedad inflamatoria no infecciosa ya diagnosticada como lupus, artritis reumatoidea, esclerodermia, polimiositis, síndrome

de Sjögren, vasculitis y enfermedad mixta de tejido conectivo, c) pacientes con patología infecciosa en curso, d) embarazo, e) inmunodeficiencia conocida y f) ingesta de inmunosupresores en las últimas dos semanas.

Se identificaron los pacientes mediante una búsqueda en la base de datos del departamento de estadística de ambos hospitales teniendo en cuenta los siguientes diagnósticos al ingreso o egreso: CIE-10 R50 (fiebre de origen desconocido), R50.1 (fiebre persistente) y R50.9 (fiebre no especificada). La recolección de datos fue realizada de manera retrospectiva.

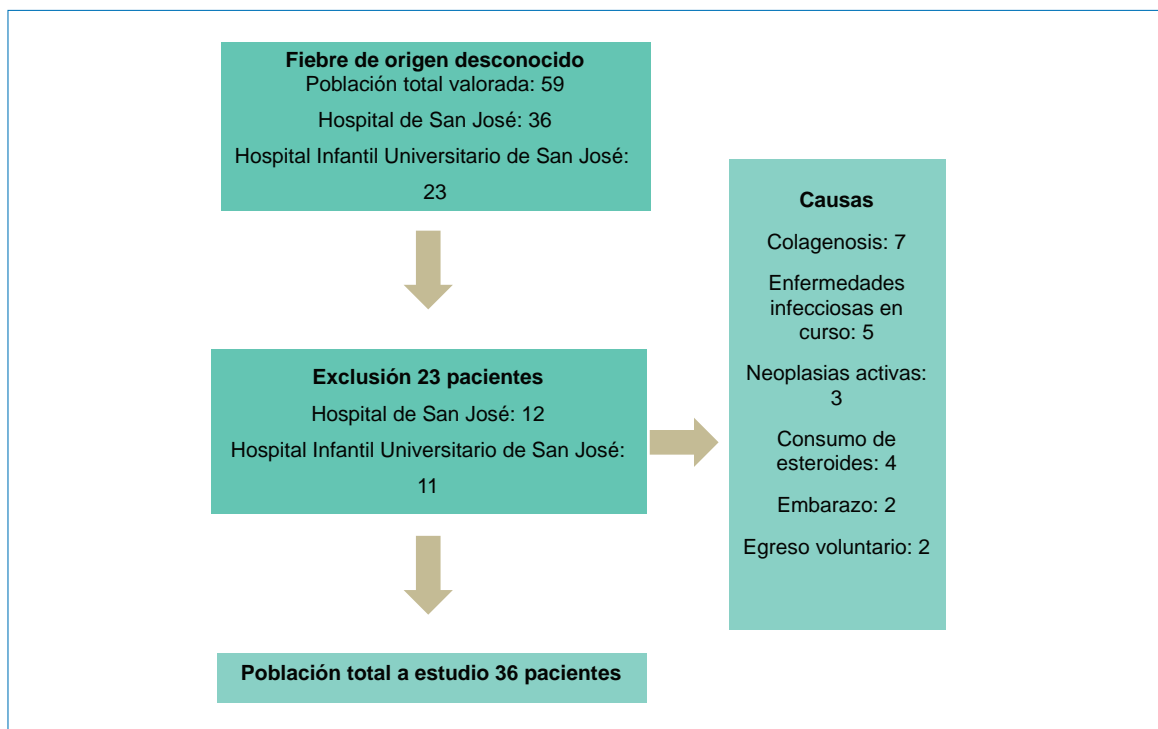
Para el presente estudio se diseñó un instrumento de recolección de datos estructurado con la información que se necesitaba para el análisis. Las variables cuantitativas se presentaron como promedios y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas por medio de proporciones. Todos los datos fueron procesados en Microsoft Excel y el análisis estadístico se hizo con el software *Stata10*. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad

de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Hospital de San José de Bogotá. No requirió consentimiento informado.

## Resultados

Al estudio ingresaron 59 pacientes que cumplieron los criterios de los cuales 23 se excluyeron por causas que se enumeran en la **Figura 1**. Se incluyeron 36 pacientes en el análisis final. Entre las características están la edad promedio de 42.6 años (17-77), 21 (58.3%) fueron hombres, la ocupación más frecuente fue estudiantes universitarios 9 (25%) y 7 (19.4%) pensionados. De la población total, 25 (69.5%) presentan comorbilidades, entre las cuales la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las más frecuentes (**Tabla 1**). Se documentó un caso de muerte en el que no se estableció la causa y tres pacientes (8.3%) requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos.

La distribución de etiologías encontradas en los pacientes con FOD se muestran en la **Figura 2**. Las más frecuentes fueron las infecciosas, seguidas de las



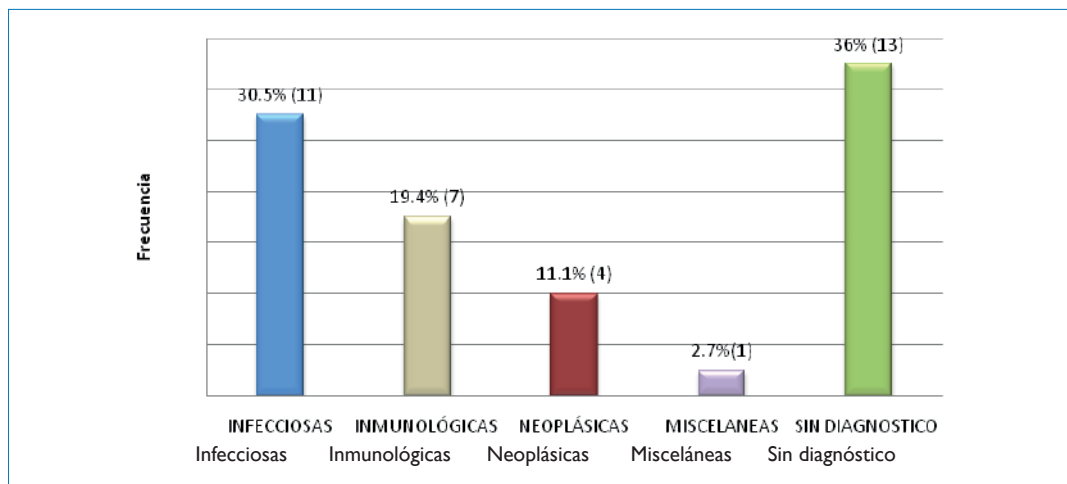
**Figura 1.** Población total valorada en el Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José.

Tabla 1. Características generales de la población		
Características demográficas	n=36	(%)
<b>Edad promedio</b>	42.6	(19.4)
<b>Sexo</b>		
masculino	21	(58.3)
<b>Ubicación</b>		
Hospital de San José	24	(66.6)
Hospital Infantil Universitario de San José	12	(33.4)
<b>Ocupaciones</b>		
estudiantes	9	(25.0)
pensionados	7	(19.4)
empleadores de oficina	6	(16.6)
profesionales	5	(13.8)
hogar	3	(8.3)
técnicos	2	(5.5)
trabajadores	2	(5.5)
agricultores	1	(2.7)
operarios y artesanos mecánicos	1	(2.7)
<b>Comorbilidades</b>		
sin antecedentes	25	(69.4)
hipertensión arterial	6	(16.6)
diabetes mellitus	5	(13.8)
hipotiroidismo	3	(8.3)
EPOC	2	(5.5)
enfermedad renal crónica	2	(5.5)
valvulopatía	1	(2.7)

neoplásicas. Cabe resaltar que en 36% no se pudo identificar la causa. En la **Tabla 2** se describen cada una de las etiologías con sus respectivas causas. Entre los pacientes con neoplasias se reportaron dos casos de leucemia (una mieloide aguda y otra linfocítica crónica), uno de tumor sólido (adenocarcinoma gástrico) y otro de enfermedad metastásica (adenocarcinoma metastásico pobremente diferenciado).

Los pacientes con FOD de etiología infecciosa se caracterizaron por presentar fiebre al momento de la consulta de quince días a tres meses de evolución la cual era de predominio nocturno, sudoración, pérdida de peso, astenia, adinamia, hiporexia, náuseas, vómito, cefalea y mialgias. Los hallazgos al examen físico fueron variables, normal en un caso de TBC meningea; caquexia, palidez mucocutánea, disminución del murmullo vesicular en base pulmonar izquierda, ascitis y dolor abdominal en uno de TBC pleural y peritoneal; esplenomegalia en un caso de salmonelosis; soplo sistólico en endocarditis; y adenopatías cervicales, inguinales, placas blanquecinas en mucosa oral y exantema en tronco en los casos de VIH.

Los pacientes con etiología inflamatoria se caracterizaron en la clínica por fiebre al momento de la consulta de quince días a dos meses de duración de predominio nocturno, mialgias, artralgias, astenia, adinamia, malestar general, palidez mucocutánea, le-



**Figura 2.** Distribución de etiologías en los pacientes con fiebre de origen desconocido.



**Tabla 2. Causas de fiebre de origen desconocido**

Infeciosas	n= 36	(%)
endocarditis	3	(8.3)
VIH	3	(8.3)
tuberculosis pulmonar	1	(2.7)
sinusitis	1	(2.7)
absceso intraabdominal	1	(2.7)
meningitis tuberculosa	1	(2.7)
salmonelosis	1	(2.7)
Neoplásicas		
leucemia	2	(5.5)
tumor sólido	1	(2.7)
metástasis	1	(2.7)
Inmunológicas		
LES	4	(11.1)
artritis reumatoidea	1	(2.7)
enfermedad de Still	1	(2.7)
eritema nodoso	1	(2.7)
Miscelánea		
cuerpo extraño (cavidad gástrica)	1	(2.7)

siones en piel en región malar y en los pulpejos de los dedos de las manos y los miembros inferiores. Al examen físico los hallazgos fueron eritema malar, úlceras orales, lesiones eritematosas dolorosas en pulpejos de las manos y serositis en los casos de lupus eritematoso sistémico; palidez mucocutánea, adenopatías cervicales, exantema en tronco y extremidades en un caso de enfermedad de Still; lesiones eritematosas en piernas de predominio en región pretibial y adenopatías cervicales e inguinales en un caso de eritema nodoso. Dolor y edema en articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos y tobillos en un caso de artritis reumatoidea.

Los pacientes de etiología neoplásica se caracterizaron por fiebre al momento de la consulta de 18 días a dos meses, de predominio nocturno con sudoración, pérdida de peso, astenia, adinamia, hiporexia y disnea. Los hallazgos al examen físico fueron palidez mucocutánea, adenopatías cervicales, abdomen doloroso con hepatomegalia y esplenomegalia en los casos de leucemia; abdomen doloroso y distendido en un caso de cáncer gástrico.

En cuanto al tiempo de hospitalización, el promedio fue de quince días (DE 10.9). Se hizo el diagnóstico en promedio a los siete días de estancia (DE 5.2). Los

paraclínicos solicitados con mayor frecuencia y sus resultados generales se muestran en la **Tabla 3**. La mayoría de los casos fueron estudiados en el Hospital de San José (24) y doce en el Hospital Infantil Universitario de San José. La presentación por año fue de tres casos en 2009, 18 en 2010, 14 en 2011 y uno en 2012.

## Discusión

Cuando un paciente presenta FOD nos encontramos frente a un reto clínico en el campo de estudio de la medicina interna. Incluye realizar un proceso diagnóstico adecuado utilizando los recursos paraclínicos disponibles en forma racional, para llegar a la causa del proceso febril e instaurar el tratamiento lo más pronto posible. Esta es una presentación demasiado simple frente a la compleja realidad de la práctica clínica.

El primer desafío es llegar a un diagnóstico etiológico del síndrome febril. Esto no es posible en todos los casos. En nuestro estudio se pudo determinar en 64% de los casos. Aunque parece bajo comparado con otras series<sup>12,13</sup>, muchas revisiones muestran que el porcentaje de pacientes con FOD que quedan sin diagnóstico ha aumentado con el pasar de los años.<sup>2,7,9</sup> Una publicación reciente muestra como hay series de casos en las que en 51 y 53% fue imposible establecer la causa. Esto puede parecer paradójico si se tiene en cuenta que ahora contamos con avances tecnológicos que permiten identificar causas con mayor facilidad que en años anteriores; sin embargo, también es claro que el acceso a algunos recursos es imposible en todos los casos y que patologías que antes hacían parte de este síndrome ahora se diagnostican con mayor rapidez de tal forma que ya no son causas de FOD.

En cuanto a la etiología general, los datos obtenidos del estudio concuerdan con publicaciones como la de Colpan y col.<sup>12</sup> quienes reportaron las enfermedades infecciosas como la causa más frecuente (45.1%), seguida de las inmunológicas (26.8%) y la neoplásicas (14.1%). Aunque la mayoría muestra que las causas infecciosas ocupen el primer lugar, no siempre es el caso.<sup>14-16</sup> La distribución de la etiología en realidad depende de varios factores como la edad, la región geográfica y los criterios diagnósticos utilizados.<sup>7,9,13</sup>

**Tabla 3. Laboratorios en fiebre de origen desconocido**

<b>Séricos complementarios</b>	<b>n=36</b>	<b>(%)</b>
hemograma	36	(100)
transaminasas	24	(66.6)
LDH	22	(61.1)
frotis de sangre periférico	19	(52.7)
tiempos de coagulación	19	(52.7)
proteína C reactiva	17	(47.2)
<b>Estudios infecciosos</b>		
hemocultivos	28	(77.7)
urocultivos	24	(68.5)
baciloscopia	9	(25)
LCR	6	(16.6)
<b>Perfil viral</b>		
VIH	28	(77.7)
hepatitis B	22	(61.1)
hepatitis C	22	(61.1)
CMV	11	(30.5)
Epstein Barr	10	(27.7)
<b>Estudios inmunológicos</b>		
VRDL	18	(50)
ANAS	15	(41.7)
ANTIDNA	10	(41.6)
C3 Y C4	7	(19.4)
ENAS	6	(16.6)
<b>Estudios imagenológicos</b>		
rayos X de tórax	33	(91.6)
ecografías	27	(75.0)
tomografías	25	(69.4)
ecocardiogramas	22	(61.1)
<b>Estudios endoscópicos</b>		
esófago - gastroduodenoscopia	8	(22.2)
colonoscopia total	5	(13.8)
fibrobroncoscopia	1	(2.7)
<b>Biopsias</b>		
biopsia medula ósea	9	(25)
biopsia ganglionar	6	(16.6)
biopsia hepática	3	(8.3)
laparoscopia diagnóstica	1	(2.7)

Cuando se describen series de casos de pacientes jóvenes la causa infecciosa domina, pero si se trata de mayores de 65 años, las neoplasias son más importantes.<sup>8</sup> Las evaluaciones realizadas en nuestro país muestran la patología infecciosa como la principal

causa. En estos estudios 13.1 y 27% de los pacientes quedaron sin diagnóstico al egreso hospitalario.<sup>10,11</sup>

Por otra parte el tema de los criterios diagnósticos es importante, teniendo en cuenta que la definición de FOD exige que se haya realizado un número mínimo de exámenes y que aun así no se identifica la causa. El problema radica en que no hay un consenso de cuáles son esos mínimos exámenes requeridos para que el paciente clasifique como FOD.<sup>8</sup> Esto afecta la distribución de las causas.<sup>9,17</sup> En nuestro caso se evaluó una población joven, con pocos antecedentes clínicos, lo cual concuerda con la presencia mayoritaria de enfermedades infecciosas e inmunológicas.

También es importante analizar las etiologías de cada grupo. Así, entre las causas infecciosas algunas series reportan en primer lugar la tuberculosis.<sup>18,19</sup> Sin embargo, en nuestro estudio la principal causa fue la endocarditis bacteriana. En el grupo de enfermedades inmunológicas el LES fue la primera causa, en contraste con otros reportes como el de Roca Campañá y col. en el cual las más frecuentes fueron vasculitis, arteritis de la temporal y polimialgia reumática.<sup>19</sup> No hay variaciones significativas en las patologías neoplásicas entre los estudios, salvo la mayor incidencia de las de tipo hematológico como leucemias y linfomas.<sup>19</sup>

En cuanto al proceso diagnóstico utilizado, en nuestra institución no se cuenta con un algoritmo específico para el abordaje de estos pacientes. En términos generales, se utiliza un enfoque guiado por claves diagnósticas encontradas en la historia clínica. Sin embargo, se hace evidente en los resultados que es posible una subutilización de algunos recursos paraclínicos. Exámenes que son considerados incluso necesarios para clasificar como diagnóstico de FOD<sup>8,9</sup> no se practicaron en todas las situaciones, tal es el caso de los hemocultivos y la prueba de ELISA para VIH los cuales fueron realizados en 77.7% de los casos. Lo mismo ocurrió con el TAC de abdomen, el cual aunque ha demostrado su utilidad en cuanto al desempeño diagnóstico<sup>9</sup>, no se realizó en todos los casos.

Un tema particular son las imágenes por radionúclidos, las cuales hacen parte de varios algoritmos diagnósticos recientes. Su utilidad y costo-efectividad se han

estudiado en los últimos años y en varias instituciones se incluyen dentro de sus algoritmos diagnósticos.<sup>2,20-22</sup> Si bien es cierto que en nuestros hospitales carecemos de estudios tipo tomografías con emisión de positrones, tampoco fue considerado en ninguno de los casos revisados. Esto nos obliga a realizar una revisión del abordaje diagnóstico que estamos efectuando para optimizar la realización de estos exámenes.

Vale la pena mencionar que en muchos eventos se documentaron en la historia clínica claves diagnósticas que orientaron el mismo. Esto resalta la importancia de la evaluación clínica en esta patología. El estudio presenta algunas debilidades metodológicas. La principal es su carácter retrospectivo. Dadas estas características, es imposible posible garantizar que se haya documentado el total de datos relevantes en la historia clínica. Además, no se especificó el número de paraclínicos mínimos que se deben tomar antes de realizar el diagnóstico de FOD, tal como sugieren algunos autores. Es posible que algunos incluidos en la serie no hayan cumplido con los criterios propuestos en estas revisiones. Sin embargo, también es cierto que no se conoce el número mínimo de exámenes que se deben solicitar para que sean aceptados en forma universal.

El presente estudio es importante para nuestro medio, teniendo en cuenta que la caracterización de la población de pacientes atendidos con esta patología permite tener una base para la realización de estudios a mayor escala y proponer algoritmos generales que permitan el enfoque diagnóstico de pacientes con FOD en nuestro medio. El estudio indica que se debe hacer un uso racional de las herramientas diagnósticas que disponemos en nuestras instituciones hospitalarias y resalta la importancia de las características clínicas presentes en estos pacientes. Una vez más nos da el mensaje de que una adecuada historia clínica nos permite orientarnos en la mayor parte de los casos.

## Conclusiones

En nuestro estudio los pacientes con FOD fueron jóvenes con pocos antecedentes médicos. La patología infecciosa fue la más frecuente seguida de las enfermedades inflamatorias y no fue posible realizar

un diagnóstico etiológico en el 36% de los pacientes. En algunos casos, no se solicitaron exámenes que se consideran útiles para la orientación diagnóstica. Se hace necesario tener en cuenta esta información para mejorar el abordaje diagnóstico de estos pacientes.

## Referencias

- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30. Epub 1961/02/01.
- Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar P. Fever of Unknown origin: An evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012; 344(4):307-316.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51. Epub 1991/01/01.
- Palafox Castelán G, Del Campo Hurtado JPM. Fiebre de origen desconocido. El reto de la Medicina Interna. (Spanish). *Medicina Interna de México*. 2011;27(6):573-85.
- Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4):867-915, vii. Epub 2007/12/07.
- Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(4):1137-87, xi. Epub 2007/12/07.
- Horowitz H. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *NEJ* 368(3): 197-199.
- Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clin Med*. 2008;8(5):526-30. Epub 2008/11/04.
- Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):545-51. Epub 2003/03/08.
- Betancur C, Ferro S, Obregón J, Torres H. Síndrome febril de difícil diagnóstico. *Acta Med Col* 1990; 15(4):194-203.
- Mejía A, Gallego D, Betancourt J et al. Etiología del síndrome febril prolongado. *Acta Med Col* 1986; 11: 104-108.
- Colpan A, Onguru P, Erbay A, Akinci E, Cevik MA, Eren SS, et al. Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases. *Am J Med Sci*. 2007;334(2):92-6. Epub 2007/08/19.
- Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):71-9. Epub 2007/07/17.
- Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med*. 1994;33(2):67-73. Epub 1994/02/01.
- Tal S, Guller V, Gurevich A. Fever of unknown origin in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):649-68, viii. Epub 2007/07/17.
- Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med*. 2002;252(4):295-304. Epub 2002/10/09.
- Arnou P, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-580.
- Ma XJ, Wang AX, Deng GH, Sheng RI. [A clinical review of 449 cases with fever of unknown origin]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(9):682-5. Epub 2004/10/27.
- Roca Campañá V, Senra Armas L, Rodríguez Silva H, Jiménez Paneque R, Cepero Rosales B. Fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 60 años. Reporte de 40 casos. (Spanish). *Fever of unknown origin in elderly patients Review of 40 cases (English)*. *Rev cubana med* 2009;48(1):1-17.
- Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, et al. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis* 2012;44:18-23.
- Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget J, Kotzki P, Collombier L et al. Place of 18F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1727-1733.
- Becerra EM, García AM, Soriano AM, Mendoza JA, Talavera MP, Poblete VM, Cordero JM. Análisis de costo-efectividad en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido y el papel de la 18F-FDG PET-TC: propuesta de algoritmo diagnóstico. *Rev Esp Med Nuc Imagen Mol* 2012; 31(4): 178-186.

# PSEUDOTUMOR INFLAMATORIO O MIOFIBROBLÁSTICO DEL BAZO: MANEJO LAPAROSCÓPICO

Juan Pablo Molina MD\*, Francis Graziano MD\*\*, Maikel Pacheco MD\*\*\*, Maria del Pilar Archila MD\*\*\*\*

## Resumen

El pseudotumor inflamatorio o tumor miofibroblástico del bazo es una neoplasia primaria esplénica benigna, inusual, descrita también en otros órganos linfoides, tracto gastrointestinal, meninges y tejidos blandos. No se conoce con claridad la causa, pero se han propuesto teorías relacionadas con déficit inmunológico, infección por virus Epstein Barr y trastornos vasculares. El caso que se describe en un paciente joven corresponde a esta patología que hasta donde investigamos no se ha descrito en nuestro país y son pocos los reportados en la literatura.

*Palabras clave:* pseudotumor inflamatorio, tumor miofibroblástico, tumores esplénicos

## INFLAMMATORY PSEUDOTUMOR OR MYOFIBROBLASTIC TUMOR OF THE SPLEEN: LAPAROSCOPIC MANAGEMENT

## Abstract

Inflammatory pseudotumor or myofibroblastic tumor of the spleen is an uncommon primary benign neoplasm, described in other lymphoid organs such as, gastrointestinal tract, meninges and soft tissues. Its cause is not clearly known, but some theories such as immunologic deficiency related causes, Epstein Barr virus infection and vascular disorder, have been proposed. The described case in a young patient corresponds to this condition. To the best of our knowledge, this condition has not been described in our country and few cases have been reported in the literature.

*Key words:* inflammatory pseudotumor, myofibroblastic tumor, spleen tumors

---

Fecha recibido: noviembre 21 de 2012 - Fecha aceptado: marzo 30 de 2013

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

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

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

\*\*\*\* Oncopatóloga. Profesora Asociada, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

## Introducción

El abordaje de los tumores esplénicos en la mayoría de los casos es quirúrgico y la impresión diagnóstica suele basarse en estudios imagenológicos e histopatológicos, como se describe en el presente artículo a propósito de un paciente llevado a esplenectomía por laparoscopia en el Hospital de San José, Bogotá DC, en mayo de 2012. Se trata de un paciente joven sin antecedentes patológicos de importancia, a quien se le diagnostica un año antes un absceso del psoas requiriendo manejo antibiótico intrahospitalario, documentándose en el control ecosonográfico una lesión esplénica similar a un absceso, la cual se perpetua en el tiempo hasta que se extrae mediante esplenectomía laparoscópica por sospecha de tumor esplénico según hallazgos de resonancia magnética nuclear. El paciente evoluciona en forma adecuada, el reporte de patología informa pseudotumor inflamatorio del bazo, para lo cual el tratamiento definitivo es la cirugía.

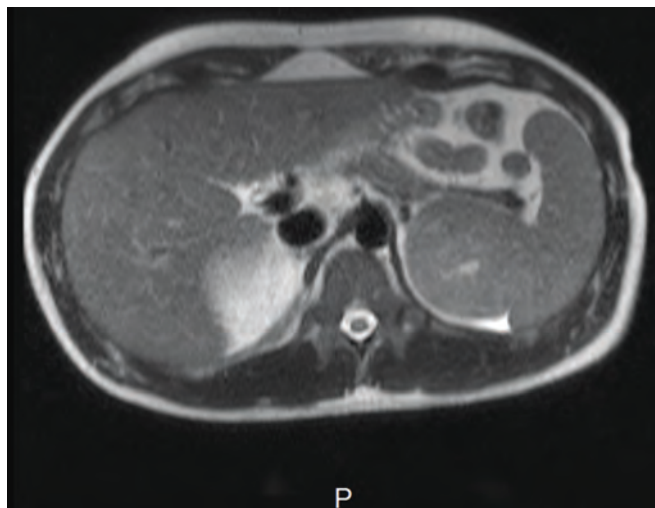
## Presentación del caso

Hombre de 30 años procedente de Bogotá DC, sin antecedentes patológicos ni quirúrgicos de importancia, quien consulta en octubre de 2011 por cuadro de quince días de evolución, consistente en dolor a la flexión de miembro inferior derecho, limitación para la marcha y fiebre. Se diagnostica absceso del psoas derecho según hallazgos de tomografía axial computarizada, recibe manejo antibiótico intrahospitalario durante veinte días, presentando modulación de la respuesta inflamatoria sistémica y resolución del cuadro clínico. El TAC abdominal contrastado de control revela una lesión en el polo inferior del bazo, sin evidencia de absceso residual en el psoas. Como el paciente se encontraba asintomático, se trató de manera expectante y meses después presenta dolor en hipocondrio izquierdo que al valorarlo con TAC abdominal contrastado, se ve una masa esplénica de contornos bien definidos con diámetro mayor de 47 mm, compatible con absceso esplénico (**Figuras 1a y 1b**). Se solicita resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen en donde se describe una lesión de apariencia quística que compromete el polo inferior del bazo, hipointensa en T1 e hiperintensa en

T2, de bordes y septos gruesos que se realzan con la administración de gadolinio (**Figura 2**). La imagen sugería más una etiología tumoral que infecciosa. Al examen físico los signos vitales eran normales, hay dolor leve a la palpación de hipocondrio izquierdo sin evidencia de masas ni visceromegalias. El hemograma no muestra leucocitosis, ni anemia, el recuento de plaquetas es normal así como la morfología de las líneas roja y blanca y el tiempo de coagulación. ELISA para VIH y estudios inmunológicos negativos. Se aplica vacunación tres semanas antes del



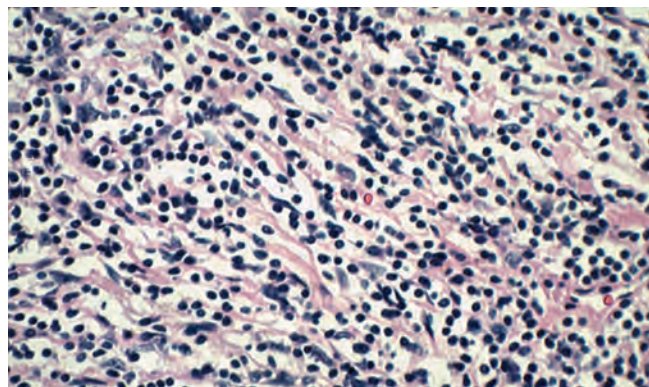
**Figuras 1a y 1b:** TAC abdominal contrastado, corte axial: masa esplénica de contornos bien definidos, la cual se realza con el medio de contraste; diámetro mayor de 47 mm compatible con absceso esplénico.



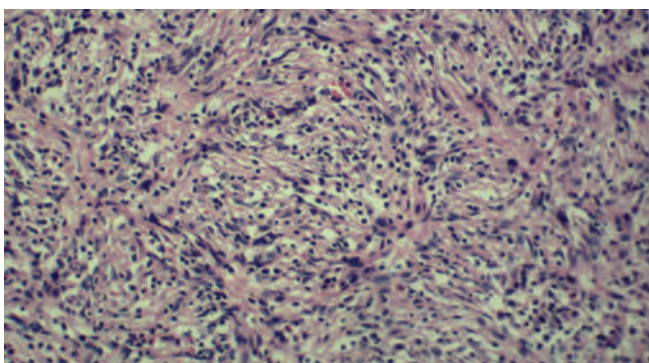
**Figura 2.** Resonancia magnética nuclear del abdomen: lesión de apariencia quística que compromete el polo inferior del bazo, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, de bordes y septos gruesos que se resaltan con la administración de gadolinio.

procedimiento con neumó 23, *H. influenzae* tipo b y meningococo. Es llevado a esplenectomía por laparoscopia en agosto de 2012, utilizando abordaje con tres puertos sin complicaciones, con extracción segura de la pieza quirúrgica para disminuir el riesgo de esplenosis y conservar el espécimen completo para patología. Presenta evolución satisfactoria y es dado de alta al segundo día del procedimiento.

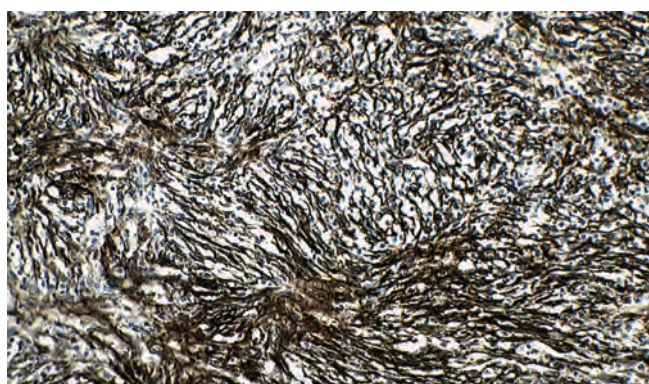
Se recibe en el servicio de patología el espécimen correspondiente: bazo de color violáceo que mide 15x13x3 cm, con presencia de lesión nodular, bien circunscrita, de color blanquecino, indurada, superficie homogénea que mide 5x4x3 cm. Al estudio microscópico se observa parénquima esplénico comprometido por lesión constituida por una población de células de aspecto miofibroblástico asociada con la presencia de numerosos linfocitos de aspecto reactivo y ocasionales eosinófilos, que se disponen en un patrón esclerosante con focos de necrosis de coagulación (**Figuras 3 y 4**). Se realizan estudios de inmunohistoquímica que mostraron positividad fuerte y difusa en las células tumorales para actina de músculo liso, CD3 y CD20 positivos en linfocitos T y B acompañantes, negatividad con CD34, ALK, LMP, S100 y H-Caldesmon, con un índice de proliferación celular en Ki67 menor de 1% (**Figura 5**).



**Figura 3.** Imagen microscópica que demuestra población de células fusocelulares asociada con linfocitos y ocasionales eosinófilos (hematoxilina-eosina 40x).



**Figura 4.** Disposición de las células miofibroblásticas con un patrón esclerótico (hematoxilina-eosina 20x).



**Figura 5.** Inmunohistoquímica con actina de músculo liso, positiva en células miofibroblásticas (40x).

## Discusión

El pseudotumor inflamatorio del bazo es una neoplasia primaria esplénica rara descrita por primera vez en 1984 por Cotelingam y Jaffe, quienes reportan dos casos en donde describen las primeras aproximacio-

nes diagnósticas y posibles etiologías, dentro de las cuales se consideró una causa infecciosa.<sup>1</sup> Antes se habían descrito lesiones con componente miofibroblástico en el tracto respiratorio, gastrointestinal, órbitas, meninges, hígado y nódulos linfáticos.<sup>2,3</sup> Aunque se considera una proliferación reactiva benigna, algunos investigadores han demostrado la presencia de anomalías cromosómicas y crecimiento agresivo, lo cual soporta la teoría de que se trata de una neoplasia verdadera.<sup>4,5</sup> Se ha reportado en diversos sitios anatómicos siendo frecuentes los extrapulmonares como mesenterio, omento y tracto gastrointestinal.<sup>6</sup>

La etiología sigue sin resolverse aunque se han propuesto diversas teorías, incluyendo factores asociados con el tumor, citoquinas, trastornos vasculares y agentes infecciosos como *Legionella*, EBV, fiebre escarlatina e infección urinaria. Los hallazgos clínicos son inespecíficos como fiebre, anorexia, linfadenopatía y la histología revela infiltrado inflamatorio con áreas de necrosis. La serie más grande reportada (12 casos) por Neuhauser y col. en 2000<sup>4</sup> demostró una asociación con el virus Epstein Barr por estudios inmunohistoquímicos en dos de doce casos y por hibridación in situ en seis de diez, hallazgos que corroboran los de Arbery col<sup>7</sup>, que encontraron asociación de los tumores pseudoinflamatorios con EBV en cuatro de seis tumores esplénicos y en uno de dos tumores hepáticos.

La incidencia es baja con 85 reportes en la literatura<sup>8</sup> distribución homogénea entre hombres y mujeres, amplio rango de edad entre 29 y 81 años; los factores de riesgo son desconocidos, aunque algunos se asocian con inmunosupresión. Como norma el tratamiento definitivo es la esplenectomía con excelente pronóstico a corto y largo plazos.<sup>9,10</sup> La mayoría de veces es un hallazgo incidental en estudios imagenológicos.<sup>11</sup> En el TAC se describe como masa hipodensa con calcificaciones ocasionales y realce heterogéneo lento. En la RMN se ve masa hipo o isointensa en T1 hiperintensa en área circundante, baja intensidad en T2. En el ultrasonido se observa lesión hipoecoica bien definida, con calcificaciones parciales e hipovascular al utilizar flujo Doppler. En el PET/CT scan hay intensa captación ocasional.<sup>12-15</sup> Con respecto a los hallazgos histopatológicos el pseudotumor inflamatorio o tumor miofibroblástico está caracterizado

por células pleomórficas de aspecto miofibroblástico con numerosas células inflamatorias (linfocitos, monocitos, eosinófilos) que se disponen en un patrón de crecimiento fascicular focal, lo cual puede confundirse con un leiomioma inflamatorio, pero en este caso, los núcleos son de forma tubular y el patrón de crecimiento es solo fascicular.<sup>6,16</sup>

## Conclusión

El tumor pseudoinflamatorio del bazo se debe reconocer como una lesión primaria benigna de buen pronóstico, infrecuente, que merece ser reportada en la literatura con el fin de aportar casos para la incidencia mundial, así como para dar a conocer los pormenores clínicos y diagnósticos que generen un índice de sospecha en el diagnóstico diferencial de las masas esplénicas.

## Referencias

- Cotelingam JD, Jaffe ES. Inflammatory pseudotumor of the spleen. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:375-80.
- Koh MB, Chae HS, Oh YK, Lee BO, Hur WH, Jung JH, You CR, Cho YS, Kim SS, Han SW, Lee CD, Choi KY, Chung IS, Ku YM. A case inflammatory pseudotumor of the spleen. *Korean J Gastroenterol.* 2003;42:168-71.
- Torzilli G, Inoue K, Midorikawa Y, Hui AM, Takayama T, Makuuchi M. Inflammatory pseudotumors of the liver: prevalence and clinical impact in surgical patients. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(40):1118-23.
- Neuhauser TS, Derringer GA, Thompson LD, Fanburg-Smith JC, Aguilera NS, Andriko J, et al. Splenic inflammatory myofibroblastic tumor (Inflammatory Pseudotumor) a clinicopathologic and immunophenotypic study of 12 Cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2001 Mar; 125(3):379-85.
- Noguchi H, Kondo H, Kondo M, Shiraiwa M, Monobe Y. Inflammatory pseudotumor of the spleen: A case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;4:196-203.
- Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger FM, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.* 5th ed. New York: MosbyElsevier; 2008. p. 284-89.
- Arber DA, Kamel OW, van de Rijn M, et al. Frequent presence of the Epstein Barr virus in inflammatory pseudotumor. *Hum Pathol.* 1995;26:1093-98.
- Yan J, Peng C, Yang W, et al. Inflammatory pseudotumour of the spleen: report of 2 cases and literature review. *Can J Surg.* 2008 Feb;51 (1):75-6.
- Matsubayashi H, Mizoue T, Mizuguchi Y, et al. A case of hemangioma accompanied by inflammatory pseudotumor of the spleen. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 31: 258-261.
- Zhang M, Lennerz JK, Dehner LP, Brunt LM, Wang HL. Granulomatous inflammatory Pseudotumor of the spleen associated with Epstein-Barr Virus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17: 259-63.
- Thomas R, Jaffe ES, Zarate-Osorno A, Medeiros J. Inflammatory pseudotumor of the spleen: a clinicopathologic and immunophenotypic study of eight cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:921-26.
- Franquet T, Montes M, Aizcorbe M, et al. Inflammatory pseudotumor of the spleen: ultrasound and computed tomographic findings. *Gastrointest Radiol.* 1989; 14:181-83.
- Hayasaka K, Soeda S, Hirayama M, et al. Inflammatory pseudotumor of the spleen: US and MRI findings. *Radiat Med.* 1998; 16:47-50.
- Ma PC, Hsieh SC, Chien JC, Lao WT, Chan WP. Inflammatory pseudotumor of the spleen: CT and MRI findings. *Int Surg.* 2007 Mar-Apr; 92(2):119-22.
- Suga K, Miura K, Kume N, et al. Tc-99m colloid and Ga-67 imaging of splenic inflammatory pseudotumor correlation with ultrasound, CT, and MRI. *Clin Nucl Med.* 1999 May; 24(5):334-7.
- Coffin CM, Fletcher JA. Inflammatory myofibroblastic tumour. In: Fletcher CDM, Krishnan Unni K, Mertens F, editors. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and Bone.* Washington: WHO; 2006. p. 91-93.

# TRES CASOS DE SÍNDROME DE OGILVIE EN MANEJO CRÓNICO CON CLOZAPINA

## CLINICA SAN JUAN DE DIOS, CHÍA, COLOMBIA

Carlos Andrés Quintero MD\*, Juliana Alvarez MD\*\*

### Resumen

El síndrome de Ogilvie es una condición clínica con signos, síntomas y hallazgos radiográficos de obstrucción intestinal sin una causa mecánica. La fisiopatología es aún desconocida, se sugiere un desbalance entre la innervación simpática y parasimpática del colon. Se asocia con una extensa gama de comorbilidades incluyendo trauma, cirugía pélvica (ortopédica, ginecológica, urológica), alteraciones metabólicas o del sistema nervioso central, así como medicamentos en especial antipsicóticos atípicos como clozapina. Sin el diagnóstico y tratamiento oportunos puede progresar a perforación intestinal, peritonitis e incluso la muerte. Se analizan las historias clínicas de tres pacientes tratados por pseudoobstrucción intestinal (síndrome de Ogilvie) en la Clínica San Juan de Dios de Chía, Colombia, en 2011, que requirieron remisión para manejo médico o quirúrgico. Se consideró como causa desencadenante el uso crónico del antipsicótico clozapina. La complicación más grave fue peritonitis y perforación intestinal, no hubo mortalidad atribuible al síndrome o a su manejo.

*Palabras clave:* síndrome de Ogilvie, clozapina, pseudoobstrucción intestinal, peritonitis.

*Abreviaturas:* SO, síndrome de Ogilvie

# THREE CASES OF OGILVIE'S SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC MEDICATION WITH CLOZAPINE - CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS, CHÍA, COLOMBIA

### Abstract

Ogilvie's syndrome is a clinical condition with signs, symptoms and radiographic appearance of intestinal obstruction without a mechanical cause. Pathophysiology is still unknown. An imbalance between sympathetic and parasympathetic colonic innervation is suggested. It is associated with an extent range of comorbidities including trauma, pelvic surgery (orthopedic, gynecologic, urologic), metabolic alterations or central nervous system alterations, as well as in patients receiving medication especially atypical anti-psychotic agents such as

Fecha recibido: julio 13 de 2012 - Fecha aceptado: noviembre 28 de 2012

\* Médico psiquiatra, Clínica San Juan de Dios de Chía, Cundinamarca. Profesor Clínico Universidad de La Sabana. Instructor Asociado, Facultad

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

\*\* Médico rural en el Hospital Regional de La Dorada, Caldas.



clozapine. Prompt diagnosis and treatment are critical to avoid progression to bowel perforation, peritonitis and even death. Clinical records of 3 patients treated for bowel pseudo-obstruction (Ogilvie's Syndrome) at San Juan de Dios Clinic in Chía, Colombia, in 2011, who needed referral for medical or surgical treatment, were analyzed. Chronic use of clozapine, an antipsychotic agent, was considered the triggering cause. Peritonitis and bowel perforation was the most serious complication. There was no mortality attributable to this syndrome or its management.

**Key words:** Ogilvie's Syndrome, clozapine, intestinal pseudo-obstruction, peritonitis

## Introducción

El SO o pseudoobstrucción aguda del colon fue descrito y publicado en el *British Medical Journal* por el médico chileno William Heneage Ogilvie, nacido en Valparaíso, quien describió dos casos de dilatación colónica en ausencia de obstrucción mecánica. Ambos presentaban malignidad colónica, por lo que concluyó que los tumores afectaban el aporte nervioso, resultado de la infiltración del plexo celíaco. Se consideró que existía deprivación simpática, produciendo una excesiva e incoordinada contracción del colon distal con obstrucción de causa no mecánica.<sup>1</sup> Antes de Ogilvie, en 1896 Murphy<sup>2</sup> describió por primera vez esta entidad durante una laparotomía, cuando encontró una distensión del colon proximal secundaria, que el consideró como un «espasmo del intestino». Había postulado que (como lo haría Ogilvie 50 años más tarde) el síndrome se caracterizaba por una dilatación masiva y aguda del colon, en especial del lado derecho; varios reportes en la literatura señalan que afecta hasta el ángulo esplénico.<sup>3,4</sup>

Es una entidad clínica rara definida como una dilatación masiva del colon sin obstrucción mecánica, que puede presentarse después de alguna enfermedad concomitante severa, traumatismos, procedimientos obstétricos, enfermedad neurológica o posterior a alguna cirugía<sup>5,6</sup>, sin causa orgánica, además es reversible y transitoria.<sup>7</sup> Se presenta en pacientes mayores de 50 años de edad sin predominio de género (**Tabla 1**). La mayoría de los pacientes responden al tratamiento conservador<sup>8</sup>; sin embargo, el riesgo de perforación espontánea es de 3% con un incremento de la mortalidad

**Tabla 1. Factores asociados con el síndrome de Ogilvie**

<b>Cardiovasculares y circulatorios</b>
Infarto miocárdico, falla cardíaca congestiva, hipertensión maligna, hipotensión, isquemia intestinal, paro cardiorrespiratorio, trasplante cardíaco y <i>bypass</i> coronario.
<b>Cirugías ortopédicas</b>
Fractura y cirugía de cadera, fractura lumbar y de huesos largos.
<b>Enfermedades endocrinas y metabólicas</b>
Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipocalcemia, hiponatremia, alcoholismo, hipo e hipercalcemia.
<b>Oncológicos</b>
Carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de próstata, tumores retroperitoneales, leucemia, radiación pélvica.
<b>Gastroenterológicos</b>
Apendicitis, colecistitis y pancreatitis aguda, gastritis, falla hepática, cirrosis hepática, trombosis mesentérica, enfermedad diverticular del colon, <i>bypass</i> yeyuno-ileal, trauma abdominal cerrado, hematoma retroperitoneal, peritonitis bacteriana y cirugía.
<b>Neurológicos</b>
Enfermedades de la médula espinal, Parkinson, mielitis aguda, craneotomía, cirugía lumbar, hemorragia subaracnoidea, esclerosis múltiple, enfermedad de Von Recklinhausen, Alzheimer y demencia senil.
<b>Ginecoobstétricos</b>
Embarazo, placenta previa, cesárea, histerectomía, parto normal, legrado uterino y cáncer cervicouterino.
<b>Enfermedades pulmonares</b>
EPOC, ventilación mecánica, trasplante pulmonar y narcolepsia.
<b>Enfermedades renales</b>
Litiasis, trasplante renal, uremia, cirugía renal, insuficiencia renal aguda y crónica.
<b>Infecciosos</b>
Neumonía, herpes simple anorrectal, herpes zoster y meningitis.
<b>Fármacos y tóxicos</b>
Narcóticos, anticolinérgicos, clonidina, benzodiazepinas, interleucina, venenos, esteroides en dosis altas, vincristina, antagonistas del calcio, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, nifedipina, abuso de laxantes de antraquinon, espasmolíticos, neurolépticos, fármacos dopaminérgicos, opioides, sobredosis con teofilina, corticoides y antihistamínicos H2.
<b>Misceláneos</b>
Problemas idiopáticos, alcoholismo, quemaduras, ancianos, enfermedades del tejido conjuntivo, desórdenes musculares, psiquiátricos, iatrogenia e hipoxia.

hasta 50%<sup>9</sup>, que ocurre cuando el diámetro colónico excede 12 cm y la distensión ha estado presente por más de seis días.<sup>10</sup> El sitio que con más frecuencia se perfora es el ciego a la altura de la tenia antimesentérica cecal, predomina en pacientes del sexo masculino, por lo regular se presenta en enfermos hospitalizados con alguna patología médica o quirúrgica grave y un porcentaje bajo en pacientes ginecoobstétricas. Los índices de morbilidad varían en la literatura: entre más temprano se inicie el tratamiento el porcentaje de curación es mayor hasta un 80%, empleando medidas generales con fármacos procinéticos<sup>11</sup> (mesaprida, itoprida, cinetaprida) y antibióticos según los resultados del laboratorio. Presentan un porcentaje de recidiva de 6 a 14%, de éstos sólo 20% llegan a ser quirúrgicos y son aquellos que recidivaron y/o llegaron con diagnóstico tardío o sin respuesta al tratamiento médico agresivo e intensivo de la descompresión, con aplicación de sondas nasogástrica y rectal, corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, control de cualquier anomalía metabólica de fondo y descompresión endoscópica, que por sus resultados buenos a excelentes (66-90%) compiten en forma favorable contra una cirugía mayor, con mortalidad de 25 al 50% y morbilidad de 3%.

En la actualidad se entiende mejor la actividad autonómica del colon: el sistema nervioso parasimpático incrementa la contractilidad mientras que el simpático la disminuye. La hipótesis de Ogilvie pudo ser demostrada al obtenerse un alivio de la sintomatología al realizar un bloqueo adrenérgico seguido por estimulación colinérgica o con neostigmina.<sup>12</sup> Múltiples fármacos y factores metabólicos, así como la lesión espinal y retroperitoneal pueden alterar la regulación autonómica de la función colónica, ocasionando una supresión parasimpática excesiva, estimulación simpática o ambas. La sintomatología suele presentarse de manera aguda y consiste en distensión abdominal (80%), náuseas, vómito (80%) y fiebre (37%), se puede presentar también estreñimiento (40%) o diarrea. El diagnóstico se basa en los antecedentes, el examen clínico y las placas simples de abdomen. Los diagnósticos diferenciales son impactación fecal, tumor de colon o recto, vólvulo cecal o sigmoideo y megacolon tóxico.<sup>13</sup>

La clozapina es un medicamento que hace parte de los antipsicóticos atípicos y está indicado en pacientes con esquizofrenia resistente a otros tratamientos con neurolepticos clásicos. El mecanismo por el cual ejerce su acción antipsicótica no se conoce bien, posee una débil acción bloqueadora de los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 y D5, mostrando una actividad elevada para el receptor D4. Posee potentes efectos noradrenérgicos, antiserotonérgicos, anticolinérgicos, antihistamínicos e inhibidores de la reacción del despertar.<sup>14</sup>

Tiene metabolismo moderado de primer paso hepático, con una biodisponibilidad de 50 a 60% con liberación de metabolitos, de los cuales la desmetilclozapina tiene una actividad limitada, mientras que el hidroxilado y N-óxido derivados son inactivos. La clozapina puede provocar agranulocitosis, eosinofilia y convulsiones; debido a sus efectos anticolinérgicos muy potentes, está asociada con deterioro del peristaltismo intestinal, constipación, obstrucción intestinal e íleo paralítico. Debe restringirse su uso en pacientes con hipertrofia prostática y glaucoma de ángulo estrecho.<sup>15</sup>

## Presentación clínica

**Primer caso:** hombre de 63 años con antecedentes personales de trastorno esquizoafectivo de tipo maníaco desde los 22 años, internado en la Clínica San Juan de Dios de Chía debido a múltiples hospitalizaciones previas para estabilización y programa *hospital día* sin éxito. Venía con tratamiento desde 2006 con clozapina 200 mg/día, ácido valproico 1.000 mg/día y lorazepam 4 m/día. Inicia cuadro clínico de dolor abdominal generalizado de predominio en fosa ilíaca derecha asociado con distensión abdominal, picos febriles, taquicardia, náuseas y deposiciones líquidas sin moco ni sangre. Se practicó laparotomía exploratoria con descompresión del colon; como complicación presentó íleo paralítico e infección del sitio operatorio.

**Segundo caso:** paciente masculino de 51 años con antecedentes personales de retraso mental grave, deterioro del comportamiento significativo con alteraciones de la conducta y pobre seguimiento terapéutico, estructura familiar disfuncional, estado de postración

e inmovilidad crónica con atrofia de extremidades, desnutrición con conductas de auto y heteroagresión, gritos y sonidos guturales. Pobre contacto con el entorno, institucionalizado en la Clínica San Juan de Dios de Chía desde 2009 quien seguía tratamiento con clozapina en dosis de 25 mg/12 horas, omeprazol 20 mg/12 horas y lorazepam 2 mg/8 horas. Inicia cuadro clínico de dolor abdominal de predominio en hemiabdomen inferior, sin picos febriles, ni emesis. Es remitido a la Clínica Méderi (Hospital Mayor) de Bogotá, donde dan manejo médico para pseudoobstrucción del colon. En la radiografía abdominal simple (**Figura 1**) se evidenció distensión de asas.

**Tercer caso:** hombre de 19 años con antecedentes personales de esquizofrenia paranoide, internado en la Clínica San Juan de Dios de Chía por alto riesgo de heteroagresión hacia el cuidador, en tratamiento con clozapina 100 mg/12 horas, y lorazepam 1 mg/12 horas. Inicia cuadro clínico de dolor abdominal generalizado de predominio en fosa ilíaca derecha, asociado



Figura 1. Radiografía de pie AP de abdomen en donde se observa la dilatación del colon transverso y descendente con un diámetro mayor de 12 cm.

con múltiples episodios eméticos. No hay diarrea ni picos febriles. Es remitido al Hospital San Rafael de Bogotá, donde encuentran signos de perforación intestinal con peritonitis, por lo que es intervenido, requiere dos lavados peritoneales adicionales, así como tratamiento antibiótico y sintomático. Como complicación presentó infección del sitio operatorio.

## Discusión

Al poseer la clozapina efectos anticolinérgicos tan potentes<sup>16</sup>, es importante considerar su uso crónico en pacientes con hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho. En este reporte se anota la asociación con el grado variable de deterioro del peristaltismo intestinal, el cual puede llevar a constipación, obstrucción intestinal e íleo paralítico. Su uso crónico llevó a los tres pacientes descritos a padecer obstrucción intestinal, en dos requirieron manejo quirúrgico y uno de tipo médico. Es de destacar que si bien hace parte de las complicaciones por sus efectos anticolinérgicos, tanto la observación del paciente como su alimentación deben ser la clave para el manejo.<sup>17</sup> Es importante tener en mente la sospecha clínica debido a que su rápida instauración y baja prevalencia pueden causar complicaciones mayores en los pacientes.<sup>18</sup>

## Conclusiones

El síndrome de Ogilvie descrito desde el siglo pasado, continúa siendo una entidad de fisiopatología desconocida. Las escasas publicaciones no permiten establecer su real incidencia y su relación con el manejo crónico con clozapina. Son múltiples los factores de riesgo que desencadena el síndrome de *Ogilvie*, por lo que compete al médico tanto general como psiquiatra indagar la relación con el uso de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anticolinérgicos además de aquellos que presentan los pacientes debido a su edad o patología de base.

## Referencias

1. Ogilvie H. Large intestine colic due to sympathetic deprivation: a new clinical syndrome. *BMJ*. 1948; 2: 671-3.
2. Cárdenas de la MR, Cárdenas G, Heredia C, Pizarro P. Manejo del Síndrome de Ogilvie. *Rev Chil de Cir*. 2004; 56: 103-6.

3. Tenofsky PL, Beamer L, Smith RS. Ogilvie Syndrome as postoperative complication. *Arch Surg*. 2000; 135(6): 682-6.
4. Avalos J, León C, Migueles C. Síndrome de Ogilvie ¿Qué hay de nuevo?. *Rev Child Cir*. 2001; 53: 220-25.
5. Quintero S, Chafeiro VM, Valdovinos D. Síndrome de Ogilvie o pseudo-obstrucción colónica aguda. Conceptos actuales en diagnóstico y tratamiento. *Rev Gastroenterol Méx*. 1997; 62: 119-1.
6. Ponc R, Saunders M, Kimmey M. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *New Eng J Med*. 1999; 341(Pt 3): 137-41.
7. Sloyer AF, Panella VS, Demas BE. Ogilvie's syndrome: successful management with out colonoscopy. *Dig Dis Sci*. 1988; 33: 1391-6.
8. Montero L, Hormeño BR, González ME, Gordillo MB. The acute pseudobstruction of the colon or Ogilvie's syndrome. *Ann Med Int*. 2006; 23: 435-7.
9. Vanek VW, Al Salti M. Acute pseudo obstruction of the colon (Ogilvie's Syndrome): an analysis of 400 cases. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29: 203-10.
10. Perez BF, Dominguez VJ, Fernandez GC. Ogilvie's Syndrome: A motily Disturbance?. *Rev Esp Enf Digest*. 1990; 78: 106-10.
11. Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastro-intestinal prokinetic (ENGIP-II) study. *J Indian Med Assoc*. 2005; 103: 708-9.
12. Rex DK. Colonoscopy and acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 1997; 7: 499-508.
13. Johnson CD, Rice RP, Kelvin FM, Foster W.L. The Radiographic evaluation of gross cecal distention: emphasis on cecal ileus. *AJR Am J Roentgenol*. 1985; 145: 1211-17.
14. Trevisani GT, Hyman NH, Church JM. Neostigmine: safe and effective treatment of acute pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 1454.
15. Delgado AS, Camilleri M. Clinical management of acute colonic pseudo-obstruction in patient: a systemic review of literature. *Gastroenterol Hepatol*. 2003; 26: 646-55.
16. Cross JM, Marvin RG. Acute colonic Pseudo-obstruction in a Patient with a Significant Closed Head Injury. *Internet J Emerg Int Care Med*. 2000; 4 (Pt 1).
17. Bognel JC, Fasano JJ. Colonic pseudo-occlusion syndrome.Ogilvie's syndrome. Apropos of 22 cases. *Ann Gastroenterol Hepatol*. 1984; 20: 157-61.
18. Rondeau M, Weber JC, Nodot I, Storck D. Acute colonic pseudo-obstruction in internal medicine: etiology and prognosis, report of a retrospective study. *Rev Med Intern*. 2001; 22: 536-41.



## NEVUS GENITAL ATÍPICO

Patricia DeCastro Lotero MD\*

### Resumen

**Paciente de 22 años que consulta por presentar una pápula pigmentada en el labio mayor izquierdo. La patología muestra un nevus celular genital atípico con la presencia en la unión dermoepidérmica de una proliferación de melanocitos atípicos y tecas con pérdida de cohesión celular. Se discuten los criterios diagnósticos, los parámetros histopatológicos y el diagnóstico diferencial.**

*Palabras clave:* nevus en sitios especiales, nevus genital, vulva, melanoma.

## ATYPIC GENITAL NEVUS

### Abstract

**This case corresponds to a 22 year old patient presenting with a pigmented lesion in the labia majora. The histopathology exam showed an atypical genital cellular nevus and melanocyte atypia proliferation and loss of flattened cell cohesion in the dermal-epidermal junction. Diagnostic criteria, histological parameters and differential diagnoses are discussed.**

*Key words:* nevi of special sites, genital nevus, vulva, melanoma.

## CASO CLÍNICO

Una mujer de 22 años de edad acude a ginecología para su revisión anual. Durante el examen se observa la presencia de una lesión névica vulvar y es remitida a la consulta dermatológica para su valoración. La paciente no lo había detectado por lo cual no se conoce el tiempo de evolución.

En la consulta dermatológica al examen físico se identifica en el labio mayor izquierdo una pápula de 6 mm de diámetro, simétrica, de pigmentación homogénea y bordes levemente irregulares (**Figura 1**). Se realiza biopsia de la lesión.

Al estudio microscópico los cortes de piel muestran una lesión simétrica y circunscrita con compromiso epidérmico y dérmico. A nivel de la unión dermoepidérmica hay una proliferación de melanocitos aislados y agrupados en tecas, las cuales son de diferentes tamaños, algunas confluyen, con

Fecha recibido: julio 25 de 2013 - Fecha aceptado: agosto 13 de 2013

\* Dermatóloga Dermatopatóloga en proceso de homologación, Universidad CES, Medellín, Colombia. Docente de Dermatopatología de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, DC. Colombia.

pigmento melánico en su interior y pérdida de cohesión celular (**Figura 2**). La proliferación de melanocitos aislados presenta núcleos grandes hipercromáticos (**Figura 3**) y hay leve migración pagetoide. A nivel de la dermis las tecas de células névicas presentan abundante pigmento melánico en su interior, hay células névicas multinucleadas en la dermis papilar (**Figura 4**) y maduración hacia la profundidad. Se hace un diagnóstico de nevus celular genital atípico y se recomienda la extirpación completa de la lesión.

## NEVUS CELULAR GENITAL ATÍPICO

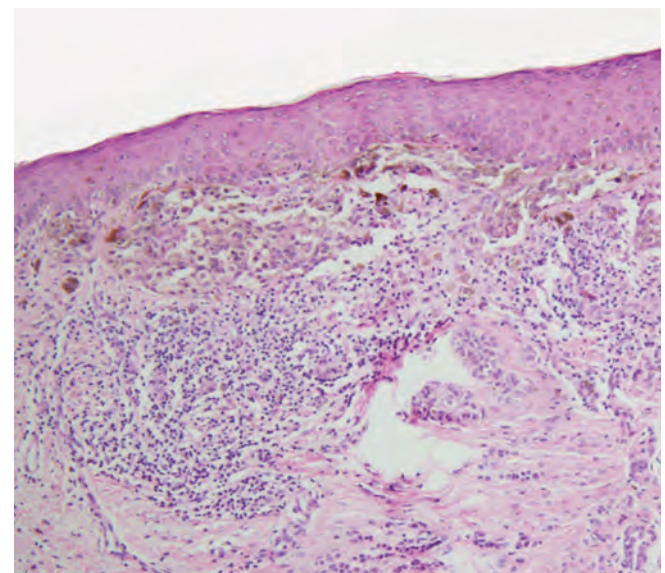
Pertenece al grupo de nevus en sitios especiales. Se presentan en sitios anatómicos definidos y tienen hallazgos histológicos atípicos que llevan a un diagnóstico diferencial con un melanoma o un nevus displásico. Los sitios anatómicos frecuentes son región genital (vulva y pene), pliegues de flexión (inguinal, antecubital y retropoplíteo), la línea mamaria (axila y senos) y las zonas acrales (palmas y plantas). También se han descrito en cuero cabelludo, ombligo, orejas, codos y rodillas.<sup>1</sup> No todos los que aparecen en estos sitios anatómicos tienen las características histológicas de atipia. La identificación de estos parámetros histológicos es importante para diferenciarlo del melanoma, pues los nevus en estos sitios tienen un comportamiento benigno.<sup>2</sup>

Los nevus melanocíticos vulvares son raros y representan solo el 2.3% de lesiones pigmentadas<sup>3</sup> que en la zona genital incluyen léntigos, nevus melanocíticos comunes y displásicos, nevus de Spitz y melanoma.<sup>4</sup> El nevus genital atípico por lo regular es detectado durante chequeos dermatológicos en pacientes con antecedentes familiares de melanoma o personales de nevus displásico o en chequeos ginecológicos de rutina. Fue descrito en 1981 por Friedman y Ackerman cuando vieron una diferencia histológica entre los nevus en pre y postmenopáusicas.<sup>5</sup>

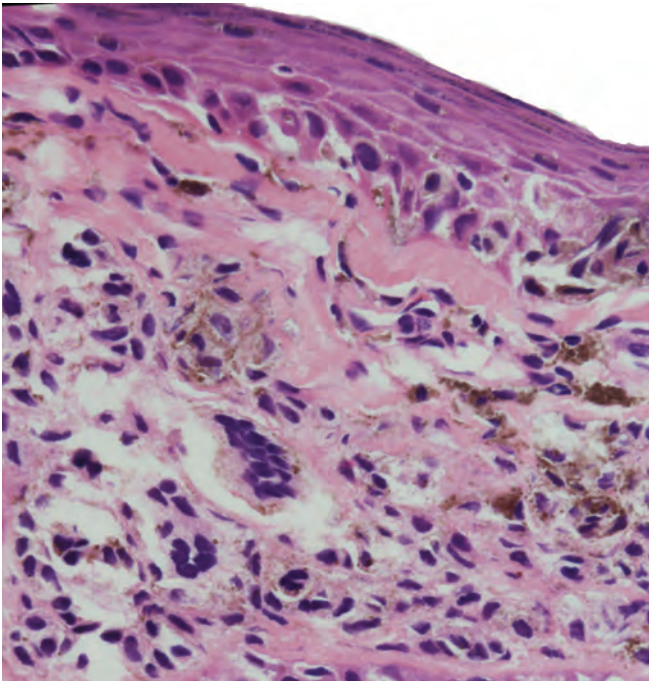
Su presentación es en jóvenes premenopáusicas, más del 50% se ven en menores de 20 años. La vulva (labios mayores, labios menores y clítoris) son los sitios



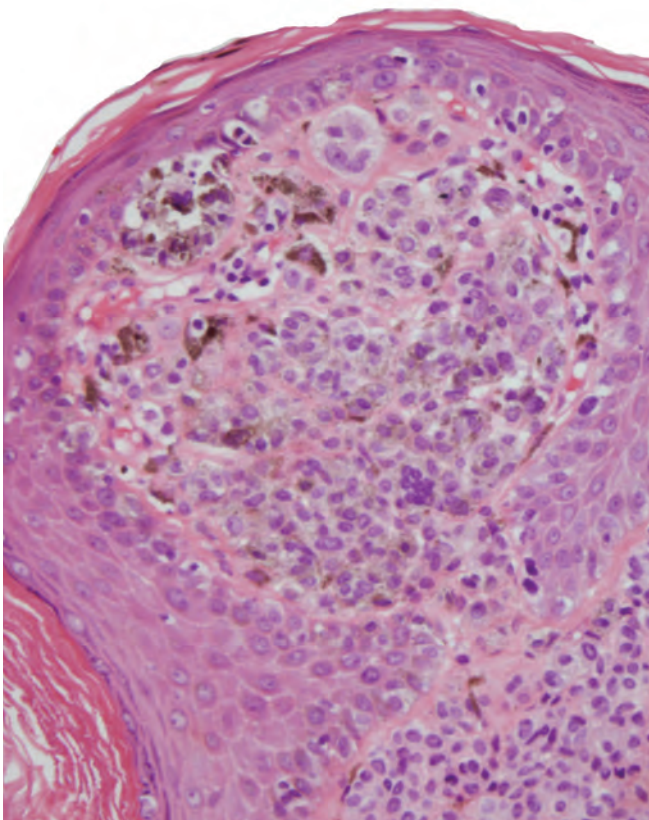
**Figura 1.** Foto clínica: pápula hiperpigmentada en labio mayor izquierdo.



**Figura 2.** En la unión dermoepidérmica se observan tecas de células névicas con pérdida de la cohesión celular.



**Figura 3.** Melanocíticos de núcleos grandes e hiper cromáticos en la unión dermoepidérmica.



**Figura 4.** Hiperplasia melanocítica en la unión dermoepidérmica. Presencia de células multinucleadas en la dermis papilar.

de presentación más frecuentes, seguido de la región púbica y el periné.<sup>3</sup>

La presentación clínica es el de un nevus melanocítico común, asintomático y puede ser una mácula, pápula o lesión polipoide con pigmentación uniforme y bordes bien delimitados, con tamaño menor de 1 cm. En un estudio donde se revisaron 56 nevus del tracto genital femenino se encontró que el tamaño variaba entre 2 y 20 mm con un promedio de 6 mm.<sup>6</sup>

Los hallazgos histológicos atípicos representan una curiosidad histológica en una minoría de nevus genitales. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por ser compuesto, bien circunscrito y simétrico. Son lesiones nodulares que al bajo poder llama la atención el aumento en la celularidad y aumento en la pigmentación.<sup>3</sup> Tienen un componente de unión prominente donde se observan grandes tecas de células névicas de tamaño y forma variable con retracción del tejido vecino y pérdida de cohesión celular.<sup>6</sup> Los nidos están irregularmente distribuidos en la unión dermoepidérmica y pueden fusionarse formando puentes. Toman aspecto fusiforme u oval con orientación paralela a la membrana basal. El crecimiento lentiginoso de la epidermis y la migración pagetoide hasta la capa granular son hallazgos focales y limitados al centro de la lesión.<sup>3</sup> Hay compromiso del epitelio folicular en forma de células aisladas o en tecas. Se observa maduración celular hacia la profundidad.

A nivel de la unión dermoepidérmica hay atipia de los melanocitos aislados que va de leve a severa. Son melanocitos epitelioides con citoplasma abundante y eosinofílico y nucléolos prominentes. Se pueden ver melanocitos poligonales de poco citoplasma con núcleos hiper cromáticos y presencia de formas multinucleadas.<sup>3</sup> En la revisión de los 56 casos de nevus genitales atípicos se encontró que el 46% tenía compromiso de estructuras anexiales, 25% con células multinucleadas, 18% migración pagetoide y 7% mitosis.<sup>6</sup>

El componente dérmico está bien circunscrito con bordes laterales bien delimitados.<sup>7</sup> La actividad mitótica es baja con menos de dos mitosis por sección

tisular. No se identifican mitosis en la dermis reticular ni formas atípicas y hay maduración citológica en profundidad. El infiltrado linfocítico puede ser leve o denso. Un hallazgo que preocupa es la presencia de melanocitos en el estroma fibroso en la base de la lesión.<sup>7</sup>

Algunos de los hallazgos histológicos que se identifican en los nevos displásicos pueden estar presentes en el genital atípico. Esto se observó en el estudio que hizo Gleason y col.<sup>6</sup> donde encontraron que en 61% de estos hay puentes entre las crestas interpapilares, el 41% con un hombro de extensión del componente epidérmico más allá del dérmico, el 50% presentó una proliferación de melanocitos aislados en la unión dermoepidérmica y el 45% fibrosis dérmica.

Wallace Clark y col.<sup>8</sup> describieron tres patrones diferentes en este tipo de nevus genital atípico: en nidos, en nidos con pérdida de la cohesión celular y el congestivo. El más frecuente es el primero caracterizado por la presencia de nidos de diferentes tamaños, de orientación perpendicular y paralela a la unión dermoepidérmica. El segundo en frecuencia es el de nidos con pérdida de cohesión celular donde se observan células névicas separadas entre sí en ocasiones formando una banda. Y el patrón congestivo se caracteriza por la mezcla densa de tecas y melanocitos aislados dispuestos en la unión dermoepidérmica. Lo frecuente es ver una mezcla de los tres patrones.

Para hacer un diagnóstico diferencial con el melanoma hay que tener en cuenta parámetros arquitecturales y citológicos. Los primeros en el nevus genital atípico son tamaño pequeño, ausencia de hombro epidérmico

y de componente lentiginoso en la epidermis, poca migración pagetoide, componente simétrico en la unión dermoepidérmica y en la dermis. En cuanto a los criterios citológicos se debe tener en cuenta que en el nevus celular genital atípico las células névicas atípicas son siempre superficiales, hay maduración citológica hacia la profundidad, pocas mitosis y si están presentes siempre son superficiales, y ausencia de necrosis.<sup>9</sup>

El comportamiento de este nevus genital atípico es de benignidad y no se han reportado casos de melanoma posterior.<sup>4</sup> La importancia de identificar este nevus es evitar errores diagnósticos llevando a cirugías extensas innecesarias.

## Referencias

1. Mason A, Mohr M, Koch L, Hood A. Nevi of special sites. *Clin Lab Med.* 2011 Jun;31(2):229-42.
2. Hosler G, Moresi J, Barrett T. Nevi with site related atypia: a review of melanocytic nevi with atypical histologic features based on anatomic site. *J Cutan Pathol.* 2008; 35(10):889-98.
3. Brenn T. Atypical genital nevus. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Mar;135(3):317-20.
4. Ribé A. Melanocytic lesions of the genital area with attention given to atypical genital nevi. *J Cutan Pathol.* 2008; suppl.2: 24-7.
5. Friedman RJ, Ackerman AB. Difficulties in the histologic diagnosis of melanocytic nevi on the vulvae of premenopausal women. In: Ackerman AB, editor. *Pathology of Malignant Melanoma.* New York, NY: Masson; 1981. p. 119.
6. Gleason BC, Hirsch MS, Nucci MR, Schmidt BA, Zembowicz A, Mihm MC Jr, et al. Atypical genital Nevi: A Clinicopathologic Analysis of 56 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(1): 51-7.
7. Massi G, LeBoit PE. Nevi on genital skin. In: *Histological diagnosis of nevi and Melanoma.* Germany: Springer; 2004: 303-14.
8. Clark WH Jr, Hood AF, Tucker MA, Jampel RM. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal stromal interactions in the biology of neoplasia. *Hum Pathol.* 1998; 29(1)(suppl 1):S1-S24.
9. Elder SD. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Mod Pathol.* 2006; 19 (suppl 2):S4-S20.