

ISSN 0121-7372 (Repert.med.cir.)

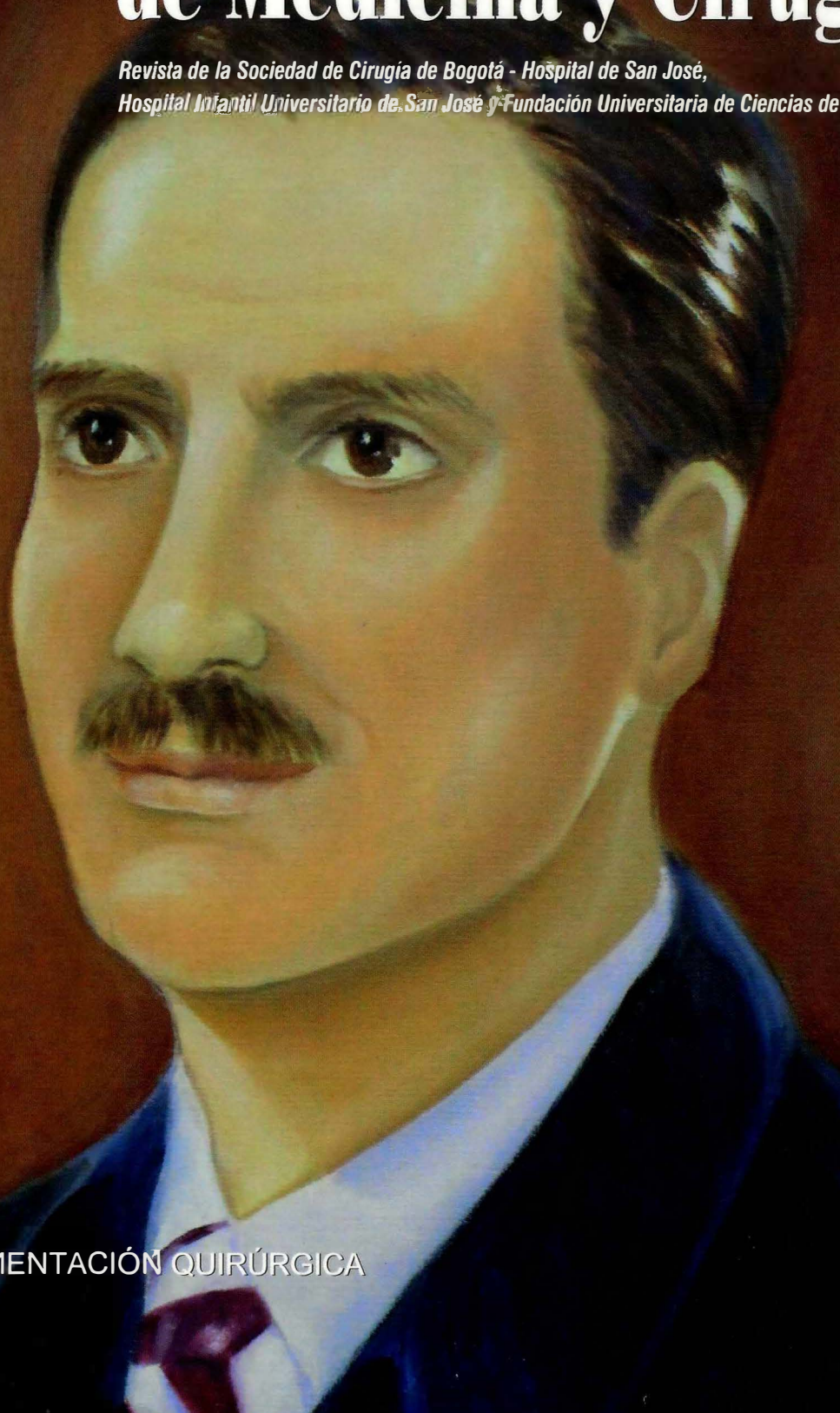
Volumen 20 N° 4 2011

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*



○ 60 AÑOS DE INSTRUMENTACIÓN QUIRÚRGICA

○ HEMOFILIAS

DOCE LUSTROS DE HISTORIA Y DE SERVICIO FACULTAD DE INSTRUMENTACIÓN QUIRÚRGICA

Ivonne Acuña López*

La comunidad científica y académica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, del Hospital de San José y de manera especial la *Facultad de Instrumentación Quirúrgica*, celebran con beneplácito y satisfacción los 60 años de labores dedicados al ejercicio de la docencia.

Difícil hacer una completa y justa reseña de los diferentes momentos, circunstancias y proyectos de esta facultad. No obstante, es un deber hacer un reconocimiento a las personalidades que con abnegado espíritu de servicio y gran compromiso ético y profesional han posicionado nuestra institución. Personajes eméritos que con tesón, prospectiva y eficiencia han construido y llevado al éxito a la facultad:

- La enfermera Celmira Acevedo de Segura, quien en 1950 presentó a la junta directiva del Hospital de San José la propuesta para la creación del programa. El 23 de febrero de 1951 se aprobó la Escuela de Instrumentación Quirúrgica del Hospital de San José y ella fue la primera directora.
- Dr. Roberto Jaramillo Uricoechea, Rector de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y gestor incansable del progreso de la misma.
- Dr. Jorge Gómez Cusnir, presidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá desde el año 2000 y quien ha liderado y gestionado diferentes proyectos que son el motor de la Facultad.



Además, debo destacar la gestión de tantas personas que por su extensa lista, solo les hago llegar un grato saludo de reconocimiento. Al igual un saludo de gratitud a los directores y luego las decanas que han orientado el programa de la facultad en los diferentes momentos.

Hitos académicos de la facultad

- | | |
|------|---|
| 1951 | Albores de la facultad. |
| 1979 | Se reconoce la profesión como “Técnica profesional intermedio”. |
| 1980 | Se crea la Fundación Tecnológica de Carreras Paramédicas dirigida por la Sociedad de Cirugía de Bogotá. |
| 1982 | El Congreso de la República de Colombia aprueba la profesión de tecnólogas en instrumentación quirúrgica. |

* Instrumentadora quirúrgica egresada de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, especialista en Bioética, con maestría en Educación de la Pontificia Universidad Javeriana, Decana de la Facultad de Instrumentación Quirúrgica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

- 1990 El ICFES otorga la licencia de funcionamiento al programa.
- 1992 Primera promoción de tecnólogas en Instrumentación Quirúrgica de la Fundación Tecnológica de Carreras Paramédicas.
- 1996 Creación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
- 1998 Luego de realizar los estudios respectivos, las docentes de la Facultad reciben el título de profesionales en Instrumentación Quirúrgica.
- 2000 Se gradúa la primera promoción de profesionales.
- 2008 Se realiza el primer diplomado en Central de Esterilización.
- 2011 Se crea el Fondo de becas “**CELMIRA ACEVEDO DE SEGURA**”.

La permanente dinámica en la gestión, los reconocimientos por parte del Ministerio de Educación, del Senado de la República y del Concejo de Santa Fe de Bogotá, así como los resultados obtenidos en los exámenes de calidad académica en educación superior (ECAES) logrando ocupar los primeros puestos, constituyen los pilares para que hoy se reconozca la labor de la facultad, que además de la formación de la persona se ha interesado en la construcción del conocimiento, enriquecido en forma permanente por la cualificación de los procesos. Mediante la investigación se ha buscado dar soluciones a los diferentes problemas, implementando estrategias para la aplicación de los avances de la ciencia y la tecnología en situaciones simuladas y/o reales, que aportan crecimiento al buen ejercicio de la instrumentación quirúrgica.

Luego de esta sucinta retrospectiva del devenir histórico de nuestra facultad es oportuno dar una mirada hacia nuevos proyectos y realizaciones que continúen ubicando la profesión de Instrumentación Quirúrgica en un destacado puesto de vanguardia por sus logros y la calidad en todas las áreas, así como establecer alianzas nacionales e internacionales para lograr la movilidad académica conducente a la globalización, la creación

de programas de posgrado, educación continuada e investigación, para ofrecer mayor y mejor cobertura a estudiantes y egresados. Hay que continuar fortaleciendo, cualificando e integrando diferentes facetas de la vida profesional, como aprender a aprender (esencia pedagógica), aprender a ser (proyecto de vida), aprender a hacer (desarrollo de competencias laborales generales) y aprender a convivir (competencias ciudadanas y de desarrollo solidario), para marcar la diferencia en lo esencial y seguir manteniendo el posicionamiento de los egresados de la facultad.

Imposible terminar sin hacer referencia a los egresados y docentes de esta facultad. Para todos ellos un fraternal saludo y que gracias a su gran labor nuestra profesión cada día es y será más reconocida y sus realizaciones tendrán mayor trascendencia.

Gratitud y reconocimiento para todos en estos 60 años de historia y servicio, en especial a la familia Acevedo Segura que ha creado el Fondo de Becas **CELMIRA ACEVEDO DE SEGURA** para aquellas estudiantes que por alguna eventualidad comprobada y su excelente rendimiento académico, requieran apoyo económico.



Enfermera Celmira Acevedo de Segura

BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

Otto Gabriel Monzón MD*, Edmundo Mora Padilla MD**, Lilian Torres Tobar***, Luz Dary Gutiérrez****, Cladelis Rubi*****

Resumen

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la proliferación anormal de células neoplásicas, dada en esencia por alteraciones genéticas y epigenéticas. El control de las diferentes funciones celulares está dado por los genes codificados en el ADN, por lo tanto algunas alteraciones en genes que codifican para las proteínas involucradas en el ciclo de proliferación celular pueden inducir una cascada de eventos que llevan a la producción del fenotipo cancerígeno. La transformación maligna requiere que ocurran alteraciones en genes específicos que controlan la proliferación celular, la apoptosis y el mantenimiento de la integridad del ADN en la misma célula. Las mutaciones tienen la posibilidad de aparecer de manera esporádica o de heredarse, pueden ser sustituciones de bases, adiciones, deleciones o cambios epigenéticos. El presente artículo revisa conceptos moleculares involucrados en la génesis del cáncer.

Palabras clave: cáncer, células neoplásicas, monoclonal, oncogenes, protooncogenes, genes supresores de tumores, genes de reparación de DNA, apoptosis, angiogénesis.

THE MOLECULAR FUNDAMENTALS OF CANCER

Abstract

Cancer is a disease featured by the abnormal proliferation of neoplastic cells mainly given by genetic and epigenetic alterations. The various functions of cells are controlled by the genes encoded in the DNA, thus, alterations in the genes encoded for the proteins involved in the cell proliferation cycle may be involved in a cascade of events which lead to the development of a cancer phenotype. Malignant transformation requires alterations to occur in specific genes which control cell proliferation, apoptosis and maintenance of the DNA integrity in the cell itself. Mutations may be inherited or may sporadically occur, they may be base substitutions, additions, deletions or epigenetic changes. This article reviews the molecular concepts involved in cancer progression.

Key words: cancer, neoplastic cells, monoclonal, oncogenes, proto oncogenes, tumor supresor genes, DNA repair genes, apoptosis, angiogenesis.

Fecha recibido: mayo 23 de 2011 - Fecha aceptado: agosto 11 de 2011

* Residente de Ginecología Oncológica, Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

** Jefe de la Sección de Ginecología Oncológica, Hospital de San José. Profesor Asociado. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

*** Coordinadora de Genética, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Investigador Grupo CBS. Bogotá DC. Colombia.

**** Instructor Asistente de Genética, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Investigador Grupo CBS. Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El cáncer es un problema de salud pública en todo el mundo y es la segunda causa de muerte en los Estados Unidos.¹ Con el desarrollo de herramientas moleculares se ha logrado una mejor comprensión de las bases moleculares del cáncer. En general se presenta por la producción de defectos en genes específicos, que llevan a una proliferación celular incontrolada. Las alteraciones genéticas que juegan un papel importante son las involucradas en ganancia y pérdida de función de proteínas que regulan el ciclo de proliferación celular. En la actualidad se ha documentado un aumento en el número de síndromes hereditarios asociados con un mayor riesgo de cáncer.²

Ciclo celular

Es el proceso mediante el cual se da la proliferación celular. La función no es solo originar células nuevas, sino asegurar que el proceso se realice en forma adecuada. El ciclo celular se divide en dos grandes etapas: interfase y mitosis (M). La primera a su vez se subdivide en fase G1, S y G2 y la mitosis comprende la profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis.² La duración del ciclo y sus fases pueden variar dependiendo de la especie y del tipo de células.³ Según la capacidad que tiene una célula de realizar o no el ciclo celular se clasifican en tres tipos: a) las que tienen una alta especialización estructural como las nerviosas, musculares y eritrocitos, que maduran y pierden su capacidad de proliferación, b) las que normalmente no se dividen, pero están en capacidad de iniciar el ciclo celular hasta la mitosis en respuesta a estímulos específicos, como los hepatocitos y linfocitos y c) células con alta capacidad de proliferación como las epiteliales.⁴⁻⁶

En la fase G1 se produce el incremento del tamaño celular y la acumulación de ATP necesaria para el proceso de división celular, la fase S se caracteriza por la replicación del ADN y la G2 es donde la célula se prepara para el proceso de mitosis. Durante la división celular (M) la cromatina duplicada con anterioridad se divide de modo tal que cada célula hija obtenga una copia idéntica del ADN.^{2,3} Algunas células pueden

entrar en una fase de estado de reposo, denominada fase G0, en la cual la célula puede permanecer por días, meses y hasta varios años.^{2,4}

El ciclo celular es un proceso sujeto a regulación, la cual se lleva a cabo por puntos de control o de chequeo, que pueden inhibir o estimular diversos procesos que le permiten a la célula proseguir con su ciclo normal de replicación del material genético, crecimiento y división celular. La función de regulación, en esencia se realiza por proteínas conocidas como ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas.⁷ En un organismo multicelular es de gran importancia que los diferentes tipos celulares se dividan a una velocidad suficiente, produciendo las células necesarias para el crecimiento y el remplazo de algunas que sufrieron los procesos de muerte celular. Si hay un desequilibrio, por ejemplo, un aumento exagerado de la proliferación celular cuando es innecesario, conlleva al mal funcionamiento del órgano involucrado y por último del organismo, siendo este un ejemplo de los acontecimientos en algunos tipos de cáncer.^{4,8,9}

Regulación del ciclo celular

El sistema de control del ciclo celular está compuesto por ciertos factores de freno, que pueden parar el ciclo celular en unos puntos de chequeo determinados. Estos puntos actúan en momentos cruciales del ciclo celular, es decir, en el período entre el final de una fase y el inicio de la siguiente.^{5,7,10} El primer punto de control se encuentra en G1 antes de entrar en fase S, otro en G2 antes de la mitosis y el último en fase M entre metafase y anafase, la función de este punto de chequeo es revisar que los cromosomas se hayan unido al huso mitótico. Por otro lado, en estos puntos de chequeo también se examina el estado metabólico, la masa celular y el estado del ADN, entre otros, para que se lleve a cabo un ciclo celular normal.^{10,11,12}

El sistema de control del ciclo está basado en dos familias de proteínas: a) las cinasas dependientes de ciclina (CDKs), que son reguladas por fosforilación y defosforilación en los aminoácidos serina y treonina, lo que les permite activarse o no durante el ciclo celular, b)

las ciclinas (cdc), denominadas así ya que aparecen y desaparecen a lo largo del ciclo. Además, estas proteínas se unen a las CDKs y controlan sus reacciones de fosforilación; en esta forma el ensamblaje cíclico entre estas dos proteínas, ciclinas y CDKs, induce la proliferación celular y el desensamblaje a su freno.^{2,3,13-15}

Alteraciones esenciales para la transformación maligna

Se han propuesto varios marcadores en la célula neoplásica, los cuales constituyen una forma organizada de entender la diversidad de anomalías que suceden en los diferentes tipos y subtipos de cáncer.¹⁶

1. Alteraciones en las señales de crecimiento

Las células tumorales tienen la capacidad de crecer sin estímulo externo, con señales propias de moléculas que facilitan o promueven la proliferación y disminuyen la muerte o apoptosis. En el tejido normal la proliferación está dada principalmente por el acoplamiento de factores de crecimiento a sus receptores ubicados en la membrana celular, lo cual estimula al receptor que a su vez activa proteínas citoplasmáticas permitiendo la comunicación hacia el interior del citoplasma y luego hacia el núcleo, vía segundos mensajeros y factores de transcripción que estimulan la activación de la transcripción de los genes encargados de la proliferación celular.³ En la célula neoplásica este evento se altera por diversas mutaciones en genes que codifican las proteínas que participan en esta vía de señalización, lo que lleva a un aumento sostenido de la proliferación celular.³

Algunos genes que participan en esta vía son los denominados protooncogenes, cuya función normal está relacionada con el crecimiento y proliferación celular. Cuando estos genes mutan se convierten en oncogenes y codifican oncoproteínas que facilitan y estimulan el crecimiento celular. Estas oncoproteínas funcionan como ligandos o factores de crecimiento, receptores de los factores de crecimiento, transductores de señales citoplasmáticas o factores de transcripción.¹⁰

Algunos protooncogenes que codifican para los receptores de factor de crecimiento son proteínas transmembrana con un dominio externo fijador del ligando y otro dominio citoplasmático tirosina-cinasa. En las formas normales, la cinasa se activa de forma transitoria mediante la unión del factor de crecimiento específico, seguido por la dimerización del receptor y la fosforilación de la tirosina como parte de la cascada de señales indispensables para la proliferación celular. Las versiones oncogénicas de estos receptores se asocian con la dimerización permanente y la activación de la señal sin necesidad de que ocurra la unión del receptor con el factor de crecimiento. La autosuficiencia en el crecimiento es característica de las células tumorales, que adquieren la capacidad de sintetizar los mismos factores a los que responden produciendo proliferación celular. Un ejemplo de estas oncoproteínas es el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.¹⁷

Otro ejemplo de la autosuficiencia adquirida por la célula tumoral es el protooncogen Ras, un péptido intercambiador de nucleótidos que se encuentra anclado a la membrana citoplasmática y oscila entre un estado activo e inactivo. En la forma inactiva fija GDP y cuando se activa por factores de crecimiento el GDP se fosforila a GTP. Esta proteína Ras unida a GTP actúa sobre la vía de las MAP quinasas, las cuales activan factores de transcripción nuclear que favorecen la mitosis.¹⁸

Las GTPasas (GAP) son enzimas encargadas de hidrolizar GTP a GDP para volver a Ras a su forma inactiva, llevando así a la finalización de la transducción de la señal. Las GAP funcionan como frenos que impiden la actividad incontrolada de Ras. Una mutación puntual que sustituye la glicina en posición doce de la proteína por cualquier otro aminoácido, hace innecesaria la señalización de acoplamiento del ligando al receptor, induciendo activación permanente de esta vía de señalización.¹⁸

Otra de las alteraciones de las señales de crecimiento puede involucrar factores de transcripción. Estas proteínas penetran en el núcleo y actúan sobre un gran número de genes que cuando se expresan marcan el

inicio y la progresión de la célula en el ciclo celular, dando lugar a la replicación del ADN y por último a la mitosis. Los factores de transcripción contienen secuencias o grupos de aminoácidos específicos que les permiten unirse al ADN y de esta forma activar o inhibir la transcripción de genes que participan en la proliferación celular o en el mantenimiento de la integridad del ADN.¹⁹ Un gran número de factores de transcripción como los de las familias Myb, Myc, Jun y Fos se encuentran alterados en la gran mayoría de tumores.¹⁹ Las alteraciones de los protooncogenes son dominantes sobre su variante sana y produce ganancia de la función de la proteína, es decir, activación permanente de señales de estímulo de la proliferación celular.²

2. Pérdida de sensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento

El crecimiento y desarrollo normal dependen de una adecuada regulación entre estímulo y freno de la proliferación celular. Las proteínas que participan en las señales inhibitoras del crecimiento celular son producto de los genes supresores de tumor. Estudios moleculares han identificado hasta la fecha más de 17 genes supresores de tumores implicados en forma directa en el cáncer.²⁰ Ellos codifican para una serie de proteínas localizadas en distintas regiones de la célula, tanto en el citoplasma como en el núcleo. Los dos más caracterizados codifican para las proteínas p53 y pRB.²⁰⁻²⁴

La susceptibilidad para formar tumores cuando algún o algunos de los genes supresores de tumor están involucrados puede ser mediante la teoría del “doble golpe”, es decir, uno de los alelos mutados es heredado a través de la línea germinal (herencia de uno de los padres) y un segundo cambio o mutación somática ocurre de manera espontánea en algún momento de la vida del individuo. La presencia y desarrollo del tumor está relacionada con la presencia de los dos eventos, es decir, de la alteración de forma homocigota.²⁵⁻²⁸

Algunos de los genes supresores de tumor expresan proteínas de acción citoplasmática: DPC4 codifica para

una proteína de función en la ruta de señalización que inhibe la división celular, mutaciones en este gen se han encontrado en pacientes con cáncer de páncreas. NF-1 codifica para una proteína que inhibe (Ras), involucrado en neurofibroma y feocromocitoma (cánceres del sistema nervioso periférico) y leucemia mieloide. NF-2 involucrado en meningioma,ependimoma y schwannoma.²⁹

Algunos de los genes supresores de tumor expresan proteínas de acción a nivel del núcleo: MTS1 codifica para la proteína p16. RB codifica para la proteína pRB, uno de los principales controles del ciclo celular. Las mutaciones en RB se encuentran presentes en pacientes con retinoblastoma y cánceres de hueso, vejiga, seno y de células pequeñas del pulmón. TP53 codifica para la proteína p53, involucrada en una gran cantidad de cánceres y WT1 en el tumor de Wilms del riñón.³⁰

3. Evasión de la apoptosis

La idea acerca de la influencia de la apoptosis sobre el fenotipo maligno de la mayoría de los tumores surgió a principios de los años 70.³¹ Se apoyó en experimentos que demuestran que la muerte celular, al igual que cualquier proceso metabólico, es un gran programa regulado por vía genética que influye tanto en la supervivencia de la célula como en el control de la proliferación y la diferenciación.³²

La alteración de estímulos pro y antiapoptóticos tanto internos como externos y la aparición de mutaciones en los genes que regulan este proceso llevan a la progresión tumoral. Entre los factores externos capaces de inducir apoptosis está la disponibilidad limitada de nutrientes, la carencia de factores de crecimiento, la disminución de oxígeno y la pérdida de las interacciones de matriz extracelular, entre otros. Los estímulos internos resultan aún más importantes en el desarrollo de algunos tumores al limitar su crecimiento en etapas tempranas o tardías cuando comienza la metástasis.³²

La célula tumoral durante el proceso de progresión tumoral adquiere un fenotipo caracterizado no solo

por la falta de respuesta ante señales de inhibición por contacto y de proliferación de manera incontrolada, sino que posee la capacidad adaptativa de sobrevivir y expandirse en forma clonal al tener alterado el programa de muerte celular programada, lo que hace que se produzca un desequilibrio entre proliferación y muerte celular, característica del cáncer.³²

Las células en un organismo forman una comunidad organizada, donde el número de células está regulado; si una célula ya no se requiere, entra en un proceso de apoptosis,¹⁷ que es ordenado y con programación genética donde no hay liberación de componentes celulares al espacio extracelular ni daño a células vecinas.³²⁻³⁴

Genes que codifican para proteínas que participan en la apoptosis: la maquinaria molecular apoptótica está compuesta por componentes efectores y reguladores que actúan en una cascada de señalización, cuyo fin es controlar la muerte celular programada, ya sea actuando como reguladores negativos o positivos y efectores de la apoptosis.³²

Los reguladores a su vez se dividen en dos circuitos de señalización: las proteínas involucradas que reciben y procesan señales externas que inducen la muerte celular (programa apoptótico extrínseco) y aquellas que reciben e integran una gran variedad de señales de origen intracelular (programa intrínseco).³⁵ Cada una de estas vías termina en la activación de proteínas efectoras denominadas caspasas, las cuales inician una cascada de proteólisis para activar la fase ejecutora de la apoptosis. En esta etapa la célula en forma progresiva se desensambla y fragmenta, y los cuerpos apoptóticos resultantes son fagocitados por las células vecinas.^{32,33}

Una molécula clave que inicia el proceso de apoptosis es la proteína p53 (codificada por el gen TP53) que aumenta la transcripción de genes proapoptóticos como Bax. La alteración de p53 cambia la transcripción de Bax reduciendo la actividad apoptótica.³⁵ La proteína MDM2 interactúa en forma directa con p53 e influye de manera negativa porque regula la vida media de p53, su localización subcelular, su estabilidad y su capacidad para actuar como factor de transcripción.³⁵⁻³⁸

4. Alteración en la reparación del ADN

El ADN está expuesto en forma continua a factores ambientales que inducen alteración de su estructura, como son la radiación ionizante, la luz solar o los carcinógenos de la dieta, entre otros. Sin embargo, la célula posee un mecanismo muy especializado encargado de la reparación de los daños generados en el ADN y de esta forma evitar el acúmulo de mutaciones que desencadenan inestabilidad genómica.³⁹ En la célula existen por lo menos seis mecanismos de reparación de ADN: por recombinación homóloga, escisión de nucleótidos, escisión de bases, reversión directa, malos apareamientos y de la unión de extremos.³⁹

Reparación por escisión de nucleótidos: esta vía está determinada por tres genes denominados uvrA, uvrB y uvrC. El sistema reconoce cualquier lesión que cree una distorsión importante en la doble hélice de ADN y una endonucleasa denominada nucleasa uvrABC realiza una incisión, alejada varios pares de bases en cualquier lado de la base dañada, eliminándose a continuación un fragmento de ADN de cadena sencilla. El hueco generado se rellena mediante síntesis de ADN y luego se sella por la ligasa de ADN.⁴⁰

La reparación por recombinación homóloga es un tipo arreglo en donde la hebra dañada se repara mediante el uso de la hebra del cromosoma homólogo no dañado como plantilla, es un tipo de reparación que se da post-replicación. El proceso incluye ruptura física del ADN dañado, replicación y ligamiento del ADN replicado. Si bien es muy utilizada para reparar las rupturas de cadenas dobles del ADN, la recombinación homóloga también produce nuevas combinaciones de secuencias de ADN durante el entrecruzamiento cromosómico en la meiosis.⁴¹⁻⁴³

5. Potencial replicativo ilimitado

Tras un número fijo de divisiones, las células normales se detienen en un estado terminal o de quiescencia conocido como senescencia replicativa. Esta fase celular es determinada por el acortamiento de los telómeros en

cada división celular que se lleva a cabo hasta el punto en donde no se involucre material genético que codifique para genes relacionados con el funcionamiento celular. Cuando esto sucede se activan los puntos de control del ciclo celular dependientes de p53 llevando a la apoptosis celular, lo que se denomina reloj biológico.⁴⁴ Durante la embriogénesis y en células con altas tasas de replicación celular no hay acortamiento de los telómeros por la expresión y activación de una proteína conocida como telomerasa. Esta proteína mantiene los telómeros elongados y por lo tanto no hay senescencia celular. En el 90% de los tumores estudiados se ha detectado reactivación y aumento en la expresión de la telomerasa, lo que hace que la célula cancerígena pueda replicarse de forma indefinida.^{44,45}

Angiogénesis sostenida

Similar al tejido normal, los tumores necesitan obtener nutrientes y oxígeno, así como eliminar desechos metabólicos y dióxido de carbono. La neovascularización asociada con el tumor da respuesta a estas necesidades. Por lo tanto, durante la progresión de la neoplasia hay un aumento en la formación de nuevos vasos mediante la producción de la célula cancerígena de factores de crecimiento vasoendotelial que estimulan el crecimiento de los vasos sanguíneos del huésped y por la inhibición de proteínas que regulan en forma negativa la formación de nuevos vasos en tejido adulto (ejemplo, la trombospodina 1: TSP-1). Los tumores no pueden aumentar su tamaño más de 1 ó 2 mm de diámetro a menos que estén vascularizados, por esto la angiogénesis es una condición para el crecimiento del tumor y la metástasis. Los vasos cancerígenos son diferentes a los normales por ser tortuosos e irregulares, carentes de capa media.⁴⁶⁻⁴⁸

Durante mucho tiempo se supuso que las leucemias y otras enfermedades hematológicas se diferenciaban de las neoplasias sólidas por no estimular ni requerir angiogénesis. Sin embargo, ese concepto ha cambiado en forma radical en los últimos años. Así, en 1993 Folkman planteó que las leucemias podían ser angiogénesis-dependientes. Esa hipótesis se basó en sus

propios hallazgos de niveles elevados anormales del factor de crecimiento de fibroblastos básico (b-FGF) en orina de pacientes leucémicos.^{49,50}

Las células tumorales tienen una alta frecuencia de mutaciones, las que a su vez motivan la generación de resistencia a la terapia. Por el contrario, la célula endotelial presenta una baja frecuencia de mutagénesis y ello la hace mejor blanco terapéutico.⁵¹⁻⁵³

Como el bloqueo del crecimiento tumoral requiere de la inhibición del reclutamiento vascular, proceso conocido como angiostasis, la identificación y caracterización de moléculas angiostáticas con baja o nula toxicidad podría llegar a implicar un cambio en la terapia contra el cáncer.⁵⁴

6. Invasión y metástasis

La última capacidad que debe adquirir la célula tumoral es la de salir del sitio de origen, migrar y establecerse en otros sitios para generar un nuevo tumor. El neo primario tiene una población de células heterogéneas con distintas alteraciones genéticas que permiten superar la inhibición del crecimiento dado por uniones intercelulares, diseminarse y colonizar órganos distantes. En el tumor primario las uniones intercelulares son reducidas debido a la pérdida de cadherina E⁵⁵, proteína importante para el mantenimiento de la unión entre células. La adquisición de alteraciones en el gen que codifica esta proteína es un punto clave para transición de la célula epitelial a fenotipo mesenquimal, lo que la capacita para desanclarse e invadir el vaso sanguíneo y hacer metástasis.⁵⁶

Por último para que las células tumorales puedan escapar de una masa primaria, entren en los vasos sanguíneos o linfáticos y produzcan un crecimiento secundario en un sitio distante, deben cumplirse los siguientes pasos: expansión clonal y angiogénesis, invasión y adhesión a la membrana basal, diseminación hacia la matriz extracelular, extravasación, interacción con células linfoides del huésped, depósito metastásico, angiogénesis y crecimiento.⁵⁶

Referencias

1. Myers MH, Ries LA. Cancer patient survival rates: SEER program results for 10 years of follow-up. *CA Cancer J Clin.* 1989 JanFeb;39(1):21-32.
2. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raffi M, et al. *Biología molecular de la célula*. 4a ed. Barcelona: Omega; 2004. 1463 p.
3. Cooper GM. *The cell, a molecular approach*. Washington: ASM Press; 1999.
4. Lewin B. *Genes*. 5th ed. New York : Oxford University; 2000.
5. Aguirre A. *Guía práctica del ciclo celular y mitosis*. 8ª ed. Cali: Norma; 2000.
6. Xia H, Qi H, Li Y, Pei J, Barton J, Blackstad M, Xu T, Tao W. LATS1 tumor supresor regulates G2/M transition and apoptosis. *Oncogene.* 2002 Feb 14; 21(8):1233-41.
7. Nasmyth K. Viewpoint: putting the cell cycle in order. *Science.* 1996 Dec 6; 274(5293):1643-5.
8. Celada A. Factores de transcripción y control de la expresión génica. *Invest. cienc.* 1991; 179: 42-51.
9. Kohn EA, Ruth ND, Brown MK, Livingstone M, Eastman A. Abrogation of the S phase DNA damage checkpoint results in S phase progression or premature mitosis depending on the concentration of 7-hydroxystaurosporine and the kinetics of Cdc25C activation. *J Biol Chem.* 2002 Jul 19;277(29):26553-64.
10. Darzynkiewicz Z, Smolewski P, Bedner E. Use of flow and laser scanning cytometry to study mechanisms regulating cell cycle and controlling cell death. *Clin Lab Med.* 2001 Dec;21(4):857-73.
11. Fisher DE. Pathways of apoptosis and the modulation of cell death in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001 Oct;15(5):931-56, ix.
12. Black JD. Protein kinase C-mediated regulation of the cell cycle. *Front Biosci.* 2000 Apr 1;5: D406-23.
13. Zink D, Mayr C, Janz C, Weismuller L. Association of p53 and MSH2 with recombinative repair complex during S phase. *Oncogene.* 2002; 21: 4788-800.
14. Fisher DE. Pathways of apoptosis and the modulation of cell death in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001 Oct;15(5):931-56.
15. Orłowski CC, Furlanetto RW. The mammalian cell cycle in normal and abnormal growth. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 Sep;25(3):491-502.
16. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70.
17. Crighton D, Ryan KM. Splicing DNA-damage responses to tumour cell death. *Biochim Biophys Acta.* 2004 Dec 10;1705(1):3-15.
18. Prober DA, Edgar BA. Growth regulation by oncogenes--new insights from model organisms. *Curr Opin Genet Dev.* 2001 Feb; 11(1):19-26.
19. *Oncogenes and cancer*. En: Lewin B. *Gene VI*. Oxford: University; 1997. pp. 1131-72.
20. *Oncogenes and cancer*. En: *Gene IX*. Oxford: University; 2006:
21. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science.* 1996 Dec 6; 274(5293):1672-7
22. Marx J. How cells cycle toward cancer. *Science.* 1994 Jan 21; 263(5145):319-21.
23. Vogelstein B, Kinszler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet.* 1993 Apr; 9(4):138-41.
24. Bardelli A, Cahill DP, Lederer G, Speicher MR, Kinzler KW. Carcinogen-specific induction of genetic instability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 May 8;98(10):5770-5.
25. Ríos Hernández M, Hernández Menéndez M. Los genes supresores de tumores y el cáncer. *Rev Cubana Oncol.* 2001;17(1):65-71
26. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science.* 1990 Apr 6; 248(4951):76-9.
27. Johnson DG, Cress WD, Jakoi L, Nevins JR. Oncogenic capacity of the E2F1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Dec 20;91(26):12823-7.
28. Singh P, Wong SH, Hong W. Overexpression of E2F-1 in rat embryo fibroblast leads to neoplastic transformation. *EMBO J.* 1994 Jul 15 ; 13(14):3329-38.
29. Beijersbergen RL, Benards R. Cell cycle regulation by the retinoblastoma family of growth inhibitory proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Jun 7;1287(2-3):103-20
30. Holey P. Mechanistic role for human papillomavirus in human cancer. En: Forthier J, Rhoads JE. *Accomplishments in cancer research 1994*. Philadelphia: Lippincott, 1995; 174.
31. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007; 26(9): 1324-37.
32. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol.* 1980; 68: 251-306.
33. Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature.* 2002; 418 (6900):823.
34. Nikiforov MA, Hagen K, Ossovskaya VS, Connor TM, Lowe SW, Deichman GI, et al. p53 modulation of anchorage independent growth and experimental metastasis. *Oncogene* 1996; 13 (8):1709-19.
35. Wallace-Brodeur RR, Lowe SW. Clinical implication of p53 mutation. *Cell Mol Life Sci.* 1999; 55(1): 64-75.
36. Vassilev L.T. MDM2 Inhibitors for Cancer Therapy . *Trends Mol Med.* 2007 Jan;13(1):23-31.
37. Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Kawamoto K, Suehiro Y, Tanaka Y, Dahiya R. MDM2 SNP309 is associated with for susceptibility and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007 Jul 15; 13(14):4123-9.
38. Vazquez A, Bond EE, Levine AJ, Bond GL. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Dec; 7(12):979-87.
39. Ahmed S, Alpi A, Hengartner MO, Gartner A. C. elegans RAD-5/CLK-2 defines a new DNA damage checkpoint protein. *Curr Biol.* 2001 Dec 11; 11(24):1934-44.
40. Buermeyer AB, Deschenes SM, Baker SM, Liskay RM. Mammalian DNA mismatch repair. *Annu Rev Genet.* 1999; 33:533-64.
41. Alpi A, Pasierbek P, Gartner A, Loidl J. Genetic and cytological characterization of the recombination protein RAD-51 in *Caenorhabditis elegans*. *Chromosoma.* 2003 Jul; 112(1):6-16.
42. Cantor SB, Bell DW, Ganesan S, Kass EM, Drapkin R, Grossman S, et al. BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function. *Cell.* 2001 Apr 6;105(1):149-60.
43. Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA. Regulation of DNA Double-Strand break repair pathway choice. *Cell Res.* 2008 Jan;18 (1):134-47.
44. Cheung I, Schertzer M, Rose A, Lansdorp PM. High incidence of rapid telomere loss in telomerase-deficient *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Res.* 2006 Jan 10; 34(1):96-103
45. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis.* 2010 Jan; 31(1):9-18.
46. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev.* 1999 May 1;13(9):1055-66.
47. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2814-23.
48. McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care *N Engl J Med.* 2011 Jan 27; 364(4):340-50.
49. Nguyen M, Watanabe H, Budson AE, Richie JP, Hayes DF, Folkman J. Elevated levels of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth factor, in the urine of patients with a wide spectrum of cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Mar 2;86(5):356-61.
50. Brunner G, Nguyen H, Gabrilove J, Rifkin DB, Wilson EL. Basic fibroblast growth factor expressing in human bone marrow and peripheral blood cells. *Blood.* 1993 Feb 1;81(3):631-8.
51. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2009 Oct; 19(5):329-37.
52. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases regulators of the tumor microenvironment. *Cell.* 2010 Apr 2; 141(1):52-67.
53. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability- an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Mar; 11(3):220-8
54. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell.* 1994 Oct 21;79(2):315-28.
55. Bex G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009 Dec;1(6):a003129.
56. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer.* 2006 Apr 1;106(7):1624-33.

PERFIL HORMONAL DEL ENVEJECIMIENTO MUSCULAR

Rodrigo Becerra Urrego MD*, Juan Carlos Galvis Rincón MD**

Resumen

El concepto de sarcopenia implica la pérdida de la masa y la fuerza musculares asociadas con el envejecimiento. Se produce por múltiples factores, como el daño oxidativo, pérdida de unidades motoras alfa de la médula espinal, disminución de la calidad y masa musculares, descenso de hormonas anabólicas como dehidroepiandrosterona, testosterona, estrógenos, hormona del crecimiento, factor de crecimiento ligado a la insulina tipo IGF-1, hormona paratiroidea e insulina, así como aumento de diferentes interleuquinas y del cortisol, inactividad física voluntaria y dieta hipocalórica. En esta revisión analizamos el papel de algunas hormonas que afectan el balance dinámico entre estímulos anabólicos y catabólicos en el músculo y la relación entre estos cambios hormonales y el desarrollo de sarcopenia.

Palabras clave: sarcopenia, hormonas, sistema endocrino, envejecimiento, músculo, andrógenos, hormona de crecimiento, dehidroepiandrosterona, glucocorticoides, menopausia.

Abreviaturas: HC, hormona de crecimiento; FC, factor de crecimiento.

HORMONAL PROFILE OF MUSCLE AGING

Abstract

The concept, sarcopenia, implies the loss of muscle mass and strength with aging. It is produced by multiple factors, such as oxidative damage, loss of alpha motor units of the spinal medulla, reduction of muscle quality and mass, reduction of anabolic hormones such as dehydroepiandrosterone, testosterone, estrogens, human growth hormone, insulin like growth factor IGF-1, parathyroid hormone and insulin, as well as increase in various interleukins and cortisol, voluntary physical inactivity and a hypocaloric diet. In this review we discuss the role of some hormones which affect the dynamic balance between the anabolic and catabolic stimuli in the muscle and the relation of these hormonal changes with the development of sarcopenia.

Key words: sarcopenia, hormones, endocrine system, muscle aging, androgens, growth hormone, dehydroepiandrosterone, glucocorticoids, menopausia.

Fecha recibido: mayo 26 de 2011 - Fecha aceptado: junio 20 de 2011

* Residente III año, Medicina de la Actividad Física y del Deporte. Facultad de Medicina Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

** Instructor Asistente. Director de la Especialización en Medicina de la Actividad Física y del Deporte, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Jefe del Servicio Rehabilitación del Hospital Infantil Universitario de San José, Unidad Médica de Actividad Física y Deporte UMFIDE de la IPS del Deporte Grupo de Investigación en Actividad Física GIA-FUCS. Bogotá DC. Colombia.

Introducción

Una grave condición asociada con el envejecimiento humano es la disminución progresiva en la masa muscular esquelética, que puede llevar a la disminución de la fuerza y la funcionalidad del adulto mayor. En 1989 Irwin Rosenberg propuso el término *sarcopenia* (sarco: músculo, penia: pérdida o disminución) para definir la reducción de masa y fuerza musculares que ocurren con el paso de los años.^{1,2} Se cree que juega un papel preponderante en la patogénesis de la fragilidad y la limitación funcional de la edad avanzada.³ Sin embargo, una definición amplia y aceptada que pueda usarse en investigación y en la práctica clínica es todavía insuficiente.⁴

La sarcopenia es un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de la masa de músculo esquelético y la fuerza, con el riesgo de desenlaces adversos tales como discapacidad física, pobre calidad de vida y muerte.^{5,6} El *European Working Group on Sarcopenia in Older People* recomienda usar la presencia de pérdida de masa y función muscular (fuerza o condición física) para el diagnóstico de sarcopenia.⁴ Parece que es el resultado de múltiples factores que interactúan. Los posibles mecanismos incluyen el incremento de estrés oxidativo, mala regulación de las citoquinas catabólicas, alteraciones del acoplamiento excitación/contracción y de la homeostasis del calcio, disminución en la producción de HC endógena, estrógenos, andrógenos, el inadecuado consumo de proteínas y la reducción de la actividad física.^{7,8} En la última década los avances permiten entender la patogénesis de la sarcopenia. Existe cada vez más evidencia que indica que la disminución en la producción de hormonas con la edad como la HC, factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), andrógenos y estrógenos puede jugar un papel importante.⁹

Hormonas y sarcopenia

El proceso de envejecimiento induce múltiples cambios en la producción, actividad y función de las hormonas. La liberación tiene un patrón más desordenado en personas de edad, junto con una disminución en la función del receptor hormonal que conduce a respuestas

caóticas. Las pruebas más importantes y evidentes de los cambios en la producción de hormonas son la menopausia, andropausia, adrenopausia y somatopausia.¹⁰ Los factores endocrinos influyen el crecimiento y desarrollo muscular a través de la vida y los estados de exceso o deficiencia hormonal pueden afectar la función y estructura muscular.¹¹ Una disminución en hormonas anabólicas y de los mionúcleos a través de apoptosis, son mecanismos que representan explicaciones alternativas para la sarcopenia.¹²

Estudios previos han encontrado atrofia muscular relacionada con estados de exceso o deficiencia de factores endocrinos, en especial glucocorticoides y hormona tiroidea. La pérdida muscular asociada con la exposición a glucocorticoides se ve aumentada por triyodotironina, respuesta que es atenuada por la insulina y el IGF-I.¹³ La reducción de la masa muscular esquelética es mayor en hombres, aunque los mecanismos se desconocen. Se ha postulado que están relacionados con factores hormonales, incluyendo la HC, factor de crecimiento similar a insulina, testosterona y dehidroepiandrosterona sulfato.^{14,15}

Sistemas endocrinos

Glucocorticoides: la zona fascicular que es la capa media y más ancha, representa casi el 75% de la corteza suprarrenal y secreta los glucocorticoides cortisol y corticosterona. Está controlada, en gran parte, por el eje hipotálamo-hipofisario a través de la hormona adrenocorticotropa. Los glucocorticoides poseen funciones esenciales para preservar la vida de los animales. El 95% corresponde a la secreción de cortisol, también conocido como hidrocortisona.¹⁶ Tiene importantes efectos en el metabolismo, como son la estimulación de la gluconeogénesis, disminución de la utilización celular de glucosa, aumento de la glicemia, resistencia a la insulina, reducción de las proteínas celulares, incremento de las proteínas hepáticas y plasmáticas, elevación de los aminoácidos sanguíneos, bajo transporte de aminoácidos a las células extrahepáticas y estimulación hacia los hepatocitos. También se le describen efectos como la movilización de los ácidos grasos y la acción antiinflamatoria. La gran mayoría de sus funciones favorecen las reacciones catabólicas en el organismo.

La atrofia muscular asociada con glucocorticoides parece ser específica para las células musculares tipo II o fásicas.¹⁷ El mecanismo puede involucrar la regulación positiva de la miostatina y la glutamina sintetasa, esta última a través de la interacción del receptor de glucocorticoides con el promotor de la glutamina sintetasa.¹⁸ Los glucocorticoides inhiben la secreción fisiológica de HC y parecen reducir la actividad del IGF-1 en órganos blanco. Las alteraciones de la glutamina sintetasa inducida por los corticoides representan un potencial mecanismo de acción y su inhibición se evidenció en ratones.¹³ Estos efectos catabólicos podrían explicar en parte el proceso de envejecimiento muscular, por tanto las personas mayores pueden tener cifras elevadas de glucocorticoides en sangre o ser más susceptibles a las concentraciones fisiológicas de los mismos.

Hormona de crecimiento: se produce en las células somatotropas de la porción anterior de la glándula hipófisis y su liberación está mediada por acción de las hormonas liberadora e inhibidora que se producen en el hipotálamo.¹⁶ Ejerce sus efectos principales estimulando las glándulas diana, como la tiroidea, la corteza suprarrenal, los ovarios, los testículos y las mamas. A diferencia de otras hormonas, no actúa a través de ninguna glándula, sino que ejerce su efecto en forma directa en casi todos los órganos. Entre las funciones se encuentran estimular numerosos tejidos corporales, favorecer el depósito de proteínas en los tejidos, aumentar la utilización de grasa como fuente de energía, disminuir la utilización de hidratos de carbono e incrementar el crecimiento de huesos y cartílagos. Gran parte de su efecto se debe a sustancias intermedias denominadas “somatomedinas” o “factores de crecimiento insulinoideos”. Existe evidencia que soporta la afirmación de que la disminución de HC con la edad y del factor de crecimiento ligado a insulina tipo I (IGF-I) puede contribuir al desarrollo de sarcopenia.¹⁹ Los adultos con deficiencia de HC tienen más tejido adiposo, distribuido de manera central (adiposidad central) y menos masa magra que los controles de la misma edad.²⁰ La disminución en los niveles de HC y IGF-1 con el envejecimiento se atribuye a cambios en el efecto de factores hipotalámicos como la somatostatina y la hormona liberadora de HC en la hipófisis. Con la edad hay una reducción en la respuesta de la HC a la

hormona liberadora con un aumento simultáneo del efecto inhibitor de la somatostatina.²¹ El remplazo con HC mejora la masa muscular en adultos con deficiencia de la misma, sin un impacto significativo en la fuerza muscular.²² La evidencia usando una línea celular de mioblastos, ha mostrado que la HC exógena induce activación del receptor GH y producción de RNAm para IGF-1, así como supresión de la señalización de citoquinas.^{23,24} Los hallazgos anteriores han resultado de intentos por remplazar el eje de la HC en individuos ancianos para prevenir o revertir la sarcopenia.⁹

Factores de crecimiento similares a insulina (IGF): se ha encontrado que la HC actúa sobre el hígado (y en menor medida sobre otros tejidos) para formar pequeñas proteínas denominadas somatomedinas, que a su vez tienen el potente efecto de estimular otros aspectos del crecimiento óseo y muscular. Muchas de sus acciones se asemejan a los de la insulina sobre el crecimiento. Por ello reciben también el nombre de factores de crecimiento similares a la insulina o insulinoideos.¹⁶

Existen dos FC similares a la insulina: el IGF-I (somatomedina C) y el IGF-II. El IGF-I es el único factor conocido que acelera la proliferación y diferenciación de células satélites en ratones con sobreexpresión transgénica de IGF-I que tienen de manera significativa más masa muscular que los controles,²⁵ mientras que la IGF-II parece tener un importante papel en el desarrollo y la capacidad de diferenciación en el músculo.²⁶

Los niveles circulantes de IGF-I se incrementan en la pubertad y después declinan en forma progresiva con el paso de los años.²⁷ En los ancianos pueden superponerse con las cifras registradas en pacientes con deficiencia de HC.²⁸ Aunque la disminución de IGF-1 relacionada con la edad es paralela a la reducción en la secreción de HC²⁹, hay evidencia que sugiere que la síntesis, liberación y actividad de la IGF-1 se afectan por el estado nutricional³⁰, insulina³¹, esteroides gonadales³² y proteínas vinculantes de IGF-1.³³

Los niveles circulantes de IGF-I disminuyen con la edad como consecuencia de los cambios en el efecto de los factores hipotalámicos como la hormona liberadora de HC en la hipófisis. La utilidad clínica

de la manipulación de la interacción entre IGF-1 y HC no se ha determinado aún.⁹

Hormona paratiroidea, calcio y vitamina D: la primera representa un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfatos al regular la reabsorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso. El exceso de actividad de la paratiroides causa reabsorción rápida de las sales de calcio en los huesos, con la consiguiente hipercalcemia en el líquido extracelular; por el contrario, su hipofunción da lugar a hipocalcemia, a menudo con tetania. La hormona aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato en el hueso, disminuye la excreción renal de calcio y aumenta la de fosfato.

La vitamina D ejerce un potente efecto que sirve para aumentar la absorción de calcio en el tubo digestivo; también tiene importantes acciones tanto sobre el depósito como sobre la reabsorción del hueso. La forma activa, el 1,25-hidrocolecalciferol, actúa en intestino, riñón y hueso, dentro de los cuales encontramos que promueve la absorción intestinal de calcio y fosfato y disminuye la excreción renal de calcio y fosfato.

En ausencia de vitamina D, el efecto de la hormona paratiroidea de causar reabsorción ósea se reduce mucho o incluso desaparece. El mecanismo preciso se desconoce pero se cree que es consecuencia del 1,25 dihidrocolecalciferol que aumenta el transporte de calcio a través de las membranas celulares. La vitamina D en cantidades más pequeñas promueve la calcificación ósea. Una de las formas de hacerlo es aumentando la absorción de calcio y de fósforo en el intestino.¹⁶

Los niveles de calcio, vitamina D y fosfatos tienen impacto en la función muscular, sobre todo en estados de deficiencia tales como la miopatía de la osteomalacia. Esto ha sido confirmado en la histología como atrofia muscular con predominio de fibras tipo II, que se agrava con el envejecimiento.³⁴ El polimorfismo del receptor de vitamina D se ha asociado con la composición corporal y la fuerza muscular en hombres y mujeres.¹⁷ La disminución en los niveles

de vitamina D se ha relacionado con el aumento del riesgo de reducir la fuerza y la masa muscular, hallazgo similar al encontrado con niveles elevados de hormona paratiroidea.³⁵ Aún se estudia la relación entre las cifras de hormona paratiroidea, vitamina D, el índice de caídas y sarcopenia.

Andrógenos: son hormonas sexuales masculinas producidas y secretadas por las células intersticiales de Leydig de los testículos, como son la testosterona, dihidrotestosterona y androstenediona, esta última considerada como la más importante. Dentro de sus funciones la testosterona es responsable del desarrollo de las características distintivas del cuerpo masculino como la distribución del pelo corporal, efectos sobre la voz, crecimiento óseo y retención de calcio, aumento de la tasa de metabolismo basal, del número de eritrocitos, un pequeño efecto sobre la reabsorción de sodio en los túbulos distales, la formación de proteínas y el desarrollo muscular. Estas últimas funciones anabólicas serán objeto de una revisión detallada más adelante. Es probable que casi todos los efectos de la testosterona sean el resultado del aumento de la tasa de formación de proteínas en las células diana.¹⁶ Una proporción de las acciones anabólicas de los andrógenos pueden ser anticatabólicas a través de su función antiglucocorticoide.³⁶ De ahí que se utilicen derivados sintéticos de estas hormonas como ayudas ergogénicas para optimizar el trabajo de fortalecimiento e hipertrofia muscular.

El vínculo entre los niveles séricos de testosterona y la masa y fuerza musculares se han demostrado en animales³⁷ y seres humanos^{37,38} Los andrógenos se han asociado con el tamaño y fuerza de los músculos, con una compleja asociación entre niveles de andrógenos y rendimiento mecánico.¹⁷ Dentro de los mecanismos se encuentra el incremento en las síntesis de proteínas y las concentraciones de RNAm intramuscular para codificar IGF-1, así como la inhibición de la proteína ligada a IGF-1.⁹ Cada vez hay más evidencia de los andrógenos y su interacción con la IGF-1 en el músculo.¹⁷ En el futuro la investigación debe explorar estos mecanismos. El vector clave para la hipertrofia muscular asociada con andrógenos parece encontrarse en las células satélite.³⁹ La testosterona induce una tasa variable de diferenciación y proliferación celular.⁴⁰

Estudios longitudinales⁴¹ y de corte trasversal⁴² aportan evidencia de que los niveles séricos de testosterona disminuyen con la edad. Se ha estimado que cerca de la mitad de los hombres sanos con edades entre 50 y 70 años tienen cifras biodisponibles de testosterona (la fracción de hormona que no está ligada a globulinas) por debajo de los niveles inferiores observados en jóvenes sanos con edades entre 20 y 40 años.⁴³ La gran mayoría de ancianos con bajos niveles de testosterona tienen altas cifras de gonadotropinas.⁹ Su falta de respuesta a estas parece que es el resultado de la combinación de una falla del eje hipotálamo-hipofisario y una insuficiencia testicular.⁴⁴

En general, los estudios indican que el tratamiento de remplazo con testosterona en ancianos con bajos niveles de la hormona, puede incrementar la masa muscular, la fuerza y la función, y disminuir la grasa corporal.⁹ Estos hallazgos constituyen evidencia para realizar un enfoque terapéutico de la sarcopenia con base en la suplencia hormonal.

Dehidroepiandrosterona: la zona reticular, la capa profunda de la corteza, secreta los andrógenos suprarrenales dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, así como pequeñas cantidades de estrógenos y algunos glucocorticoides. La hormona adrenocorticotropa también regula la secreción de estas células, aunque pueden intervenir otros factores como la hormona cortical estimuladora de los andrógenos, liberada por la hipófisis. Los mecanismos que regulan la producción suprarrenal de andrógenos no se conocen.¹⁶

La DHEA es un precursor de los esteroides sexuales suprarrenales y sus niveles disminuyen en forma dramática con la edad.⁴⁵ Los niveles séricos de DHEA se han visto correlacionados con el porcentaje corporal graso y magro en hombres, pero no en mujeres.⁴⁶ La actividad biológica directa de los andrógenos suprarrenales es mínima ya que funcionan en esencia como precursores de la conversión periférica de las hormonas androgénicas activas testosterona y dehidrotestosterona. Son necesarias más investigaciones para validar las conclusiones sobre la utilidad clínica de la suplementación de DHEA en el manejo de la sarcopenia.⁹

Estrógenos: son hormonas sexuales esteroideas de tipo femenino. En las no gestantes los ovarios secretan cantidades importantes de estrógenos y en menor escala la corteza suprarrenal. En el embarazo grandes cantidades de estrógenos son secretadas también por la placenta. En el plasma de la mujer solo hay cifras significativas de tres estrógenos: beta estradiol, estrona y estriol. El principal es el primero cuya potencia estrogénica es doce veces la de la estrona y ochenta la del estriol. La principal función de los estrógenos es causar la proliferación celular y el crecimiento de los tejidos de los órganos sexuales y de otros relacionados con la reproducción; sin embargo, se describen funciones secundarias como el aumento de la actividad osteoblástica de los huesos, la fusión temprana de la epífisis con la diáfisis de los huesos largos y un ligero aumento de las proteínas totales del organismo por su efecto promotor del crecimiento sobre los órganos sexuales, los huesos y algunos tejidos más del cuerpo. Aumentan en forma ligera la tasa metabólica basal, así como el depósito de grasa en el tejido subcutáneo. Se señalan también funciones como la distribución del pelo, la textura de la piel y el equilibrio hidroelectrico en el embarazo.¹⁶

Aunque los estrógenos son anabólicos en el músculo, sus efectos también pueden estar mediados a través de la conversión de la testosterona.⁴⁷ Tanto estrógenos como testosterona inhiben la producción de hormonas catabólicas tales como las interleuquinas 1 y 6, lo que sugiere que su disminución con la edad puede tener efectos anabólicos directos e indirectos sobre el tejido muscular.^{48,49} La acción de los estrógenos en el músculo también puede estar mediada por el sistema de IGF-1 y además tienen un efecto modulador positivo en la secreción de HC.⁵⁰

La transición normal hacia la menopausia se asocia con cambios en la composición corporal y la fuerza muscular.⁵¹ Aun se debe determinar si se debe a los cambios en el perfil hormonal y/o a modificaciones en el estilo de vida. En la actualidad es poca la información documentada de los efectos de la terapia de suplencia con estrógenos para mejorar la masa y fuerza muscular en posmenopáusicas.⁹

Hormonas tiroideas: se secretan dos importantes hormonas no esteroideas, triyodotironina T3 y tiroxina T4, las cuales regulan el metabolismo en general. Hay una hormona adicional, la calcitonina, que asiste en la regulación del metabolismo del calcio. Las dos primeras tienen funciones metabólicas similares como el incremento de la síntesis de proteínas, de enzimas, y del número y tamaño de las mitocondrias en la mayoría de las células. Promueven la captación celular de glucosa, mejoran la glicólisis y la gluconeogénesis, optimizan la movilización de lípidos incrementando la disponibilidad de ácidos grasos libres para la oxidación. La liberación de la hormona estimulante del tiroides (tirotropina o TSH) de la hipófisis anterior se aumenta durante el ejercicio y controla la liberación de T3 y T4.⁵² La T3 se une a receptores nucleares los cuales pertenecen a la gran familia de receptores de hormonas esteroideas. Este complejo a su vez se une con elementos del DNA y regula la transcripción genética.⁵³ El músculo esquelético es un órgano diana para las hormonas tiroideas y el déficit muscular es bien reconocido en el hipotiroidismo.^{54,55}

La deficiencia (hipotiroidismo) causa diversas anomalías en el músculo las cuales pueden deberse a alteraciones mitocondriales y a una reducción en la tasa de fosforilación oxidativa. Los niveles del factor de transcripción mitocondrial tipo A, indispensable para el aumento de tamaño y replicación del número de mitocondrias, uno de los reguladores de la biogénesis mitocondrial, se ha encontrado reducido en el músculo esquelético de hipotiroideos.⁵⁶ La prevalencia de disfunción tiroidea aumenta con la edad, en especial el hipotiroidismo subclínico y los cambios en los niveles de hormonas pueden conducir a un déficit neuromuscular.⁵⁷⁻⁵⁹ El tratamiento del hipotiroidismo con suplencia hormonal mejora la función del músculo esquelético.⁶⁰ Sin embargo, la asociación entre masa y fuerza muscular e hipotiroidismo subclínico no ha sido reportada hasta ahora.

Aunque las investigaciones recientes sobre este tema concluyen que el hipotiroidismo subclínico tiene poca influencia en la masa, fuerza y calidad muscular y no puede asociarse con sarcopenia en los ancianos,⁵⁷ nos parece importante resaltar que se requieren otros estudios que afirmen o refuten esta conclusión. La

suplementación de hormona tiroidea también podría convertirse en una excelente herramienta farmacológica para el manejo de la sarcopenia.

Conclusión

La sarcopenia es una epidemia de reconocimiento reciente que amenaza la independencia y la calidad de vida de los ancianos.⁹ La gama de factores endocrinos que operan en el músculo esquelético como órgano diana es muy extensa.¹⁷ Existe un aumento creciente de evidencia que vincula la aparición de sarcopenia con la disminución de la producción y secreción de hormonas anabólicas como la HC, IGF-1 y los andrógenos así como el aumento de la acción de hormonas catabólicas como el glucagón, hechos que ocurren con el paso de los años. Estos fenómenos endocrinos que se ven en los ancianos hacen parte del proceso fisiológico del envejecimiento en los seres humanos y nos permiten explicar algunos cambios propios de esta edad. En el transcurso de esta revisión se puede evidenciar el perfil hormonal del envejecimiento y sus efectos en los tejidos y en especial sobre el muscular (**Tabla 1**). Sin embargo, no podemos afirmar que estas manifestaciones endocrinas sean causa o consecuencia de la pérdida de masa muscular ya que por sí solas no son capaces de explicarla, debido a complejas interacciones neuroendocrinas e inmunoendocrinas.

La utilidad de conocer el perfil hormonal de los ancianos es inferir que las hormonas pueden utilizarse como marcadores serológicos indirectos de la presencia de sarcopenia y su detección temprana nos permitiría realizar una intervención precoz para disminuir el deterioro funcional y el impacto en la calidad de vida. Incluso se podrían desarrollar métodos de tamización para ejecutar planes de prevención primaria y secundaria. Sin embargo, hay limitaciones que deben ser objeto de estudios planteados como el de “Prevalencia de sarcopenia” que se lleva a cabo en la Unidad Médica de Actividad Física y Deporte del Hospital Infantil Universitario de San José de Bogotá DC. Debido a la interacción del sistema endocrino y el tejido muscular podemos esperar que en el futuro la suplencia hormonal se pueda convertir en una excelente medida terapéutica para el manejo conjunto con la actividad física de los

Tabla I. Concentración plasmática de hormonas y efecto muscular

Hormona	Concentración en adultos mayores	Efecto en el músculo
Glucocorticoides	Normales/altas Acción amplificada	-
Hormona de crecimiento	Baja	++
IGF-I*	Baja	++
PTH+ / vitamina D	Normal/déficit Acción disminuida	-
Andrógenos/testosterona	Baja	++
DHEA‡	Baja	+
Estrógenos	Baja	+
Tiroides (T3 – T4)	Baja? Hipotiroidismo subclínico	-

* IGF-I, factor de crecimiento similar a insulina tipo I; + PTH, hormona paratiroidea; ‡ dhea, dehidroepiandrosterona (+) denota efecto anabólico, (-) efecto regulador negativo o catabólico.

pacientes con diagnóstico o riesgo de sarcopenia. Los mecanismos por los cuales se produce un déficit en la secreción y acción de las hormonas en la vejez, no son claros en la actualidad.

Referencias

- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):990S-1S. Ref ID: 107.
- Rosenberg IH. Summary comments: Epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1989;50:1231-3. Ref ID: 125.
- Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med.* 2001 Apr;137(4):231-43. Ref ID: 124.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. Ref ID: 49.
- Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007 May;55(5):769-74. Ref ID: 912.
- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Oct;61(10):1059-64. Ref ID: 47.
- Roubenoff R. The pathophysiology of wasting in the elderly. *J Nutr.* 1999 Jan;129(1S Suppl):256S-9S. Ref ID: 122.
- Navarro A, López-Cepero JM, Sánchez Del Pino MJ. Skeletal muscle and aging. *Front Biosci.* 2001 Jan 1;6:D26-D44. Ref ID: 428.
- Kamel HK, Maas D, Duthie EH, Jr. Role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. *Drugs Aging.* 2002;19(11):865-77. Ref ID: 21.
- Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science.* 1997 Oct 17;278(5337):419-24. Ref ID: 282.
- Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev.* 2005 Feb;26(1):114-46. Ref ID: 116.
- Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Nov;58(11):999-1001. Ref ID: 137.
- Sachek JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Oct;287(4):E591-E601. Ref ID: 934.
- Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2010 May;26(2):331-46. Ref ID: 9.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr 15;147(8):755-63. Ref ID: 80.
- Guyton, Hall. *Tratado de Fisiología Médica.* 10 ed. McGraw-Hill. 2001; Ref ID: 935.
- Solomon AM, Bouloux PM. Modifying muscle mass - the endocrine perspective. *J Endocrinol.* 2006 Nov;191(2):349-60. Ref ID: 3.
- Carballo-Jane E, Pandit S, Santoro JC, Freund C, Luell S, Harris G, et al. Skeletal muscle: a dual system to measure glucocorticoid-dependent transactivation and transrepression of gene regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 Feb;88(2):191-201. Ref ID: 24.
- Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Nov;33(11):800-7. Ref ID: 102.
- Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, Wilson JH, Lamberts SW. Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr.* 1992 May;55(5):918-23. Ref ID: 5.
- Kelijman M. Age-related alterations of the growth hormone/insulin-like-growth-factor I axis. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Mar;39(3):295-307. Ref ID: 936.
- Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2048-56. Ref ID: 60.
- Sadowski CL, Wheeler TT, Wang LH, Sadowski HB. GH regulation of IGF-I and suppressor of cytokine signaling gene expression in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2001 Sep;142(9):3890-900. Ref ID: 937.
- Frost RA, Nystrom GJ, Lang CH. Regulation of IGF-I mRNA and signal transducers and activators of transcription-3 and -5 (Stat-3 and -5) by GH in C2C12 myoblasts. *Endocrinology.* 2002 Feb;143(2):492-503. Ref ID: 54.
- Hayashi S, Aso H, Watanabe K, Nara H, Rose MT, Ohwada S, et al. Sequence of IGF-I, IGF-II, and HGF expression in regenerating skeletal muscle. *Histochem Cell Biol.* 2004 Nov;122(5):427-34. Ref ID: 736.

26. Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocr Rev.* 1996 Oct;17(5):481-517. Ref ID: 4.
27. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Mar;78(3):744-52. Ref ID: 183.
28. Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987 Dec;16(4):995-1011. Ref ID: 120.
29. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev.* 1993 Feb;14(1):20-39. Ref ID: 938.
30. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev.* 1994 Feb;15(1):80-101. Ref ID: 72.
31. Johnson TR, Blossley BK, Denko CW, Ilan J. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone. *Mol Endocrinol.* 1989 Mar;3(3):580-7. Ref ID: 317.
32. Rutanen EM, Karkkainen T, Stenman UH, Yki-Jarvinen H. Aging is associated with decreased suppression of insulin-like growth factor binding protein-1 by insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Nov;77(5):1152-5. Ref ID: 64.
33. Benbassat CA, Maki KC, Unterman TG. Circulating levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 and -3 in aging men: relationships to insulin, glucose, IGF, and dehydroepiandrosterone sulfate levels and anthropometric measures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1484-91. Ref ID: 19.
34. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002 Apr;75(4):611-5. Ref ID: 939.
35. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5766-72. Ref ID: 432.
36. Danhaive PA, Rousseau GG. Evidence for sex-dependent anabolic response to androgenic steroids mediated by muscle glucocorticoid receptors in the rat. *J Steroid Biochem.* 1988 Jun;29(6):575-81. Ref ID: 1.
37. Schwartz RS. Trophic factor supplementation: effect on the age-associated changes in body composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995 Nov;50 Spec No: 151-6. Ref ID: 315.
38. Perry HM, III, Miller DK, Patrick P, Morley JE. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism.* 2000 Aug;49(8):1085-91. Ref ID: 27.
39. Chen Y, Zajac JD, MacLean HE. Androgen regulation of satellite cell function. *J Endocrinol* 2005 Jul;186(1):21-31. Ref ID: 1118.
40. Benjamin CL, Jenster G, Piedrahita JA. Use of artificial androgen receptor coactivators to alter myoblast proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 Jul;91(3):111-9. Ref ID: 14.
41. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, III, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* 1997 Apr;46(4):410-3. Ref ID: 1121.
42. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Nov;73(5):1016-25. Ref ID: 1120.
43. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Oct;75(4):1092-8. Ref ID: 1122.
44. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ, et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Oct;71(4):963-9. Ref ID: 1123.
45. Morley JE, Kaiser F, Raum WJ, Perry HM, III, Flood JF, Jensen J, et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997 Jul 8;94(14):7537-42. Ref ID: 8.
46. Abbasi A, Duthie EH, Jr., Sheldahl L, Wilson C, Sasse E, Rudman I, et al. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 1998 Mar;46(3):263-73. Ref ID: 1124.
47. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller BM, Askari H, Wang E, et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1332-7. Ref ID: 1125.
48. Pottratz ST, Bellido T, Mocharla H, Crabb D, Manolagas SC. 17 beta-Estradiol inhibits expression of human interleukin-6 promoter-reporter constructs by a receptor-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 1994 Mar;93(3):944-50. Ref ID: 1126.
49. Ralston SH. Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994 Jun;9(6):883-90. Ref ID: 1127.
50. Veldhuis JD, Evans WS, Bowers CY, Anderson S. Interactive regulation of postmenopausal growth hormone insulin-like growth factor axis by estrogen and growth hormone-releasing peptide-2. *Endocrine.* 2001 Feb;14(1):45-62. Ref ID: 1128.
51. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995 Nov 1;123(9):673-5. Ref ID: 1129.
52. Jack H, Wilmore, David L, Costill, W, Larry Kenney. *Physiology of Sport and Exercise.* 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics. 2008. Ref ID: 940.
53. Stark R, Roden M. ESCI Award 2006. Mitochondrial function and endocrine diseases. *Eur J Clin Invest.* 2007 Apr;37(4):236-48. Ref ID: 2.
54. Argov Z, Renshaw PF, Boden B, Winokur A, Bank WJ. Effects of thyroid hormones on skeletal muscle bioenergetics. In vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of humans and rats. *J Clin Invest.* 1988 Jun;81(6):1695-701. Ref ID: 1130.
55. Khaleeli AA, Griffith DG, Edwards RH. The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983 Sep;19(3):365-76. Ref ID: 1131
56. Weitzel JM, Iwen KA, Seitz HJ. Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. *Exp Physiol.* 2003 Jan;88(1):121-8. Ref ID: 1132.
57. Min Kyong Moon YJLSHC. Subclinical Hypothyroidism has Little Influences on Muscle Mass or Strength in Elderly People. *Journal of Korean Medicine & Science.* 2010;25(8):1176-81. Ref ID: 941.
58. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99. Ref ID: 1133.
59. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiaman M, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jan;64(1):97-104. Ref ID: 175.
60. Khaleeli AA, Edwards RH. Effect of treatment on skeletal muscle dysfunction in hypothyroidism. *Clin Sci (Lond).* 1984 Jan;66(1):63-8. Ref ID: 1134.



DEFECTOS REFRACTIVOS EN UNA POBLACIÓN INFANTIL ESCOLARIZADA EN BOGOTÁ DC

Adriana Solano MD*, Fernando Schoonewolff MD**, María Paula Hernández MD***, Miriam Ibeth Isaza MD***

Resumen

Objetivo: describir la frecuencia y distribución de los diferentes tipos de errores refractivos en una población infantil escolarizada de Bogotá DC. **Metodología:** estudio de corte transversal que incluyó niños escolares de un colegio de Bogotá DC hasta segundo grado de primaria, cuyos padres o acudientes firmaron el consentimiento informado. La valoración fue realizada por residentes de oftalmología y optómetras del Hospital de San José, con ayuda de un autorrefractómetro para buscar la prevalencia de defectos refractivos. **Resultados:** se analizaron 109 niños entre 4 y 9 años, encontrándose la mayoría entre 6 y 7 años. El defecto refractivo esférico más frecuente fue astigmatismo (15,1%), seguido por hipermetropía (13,8%) y miopía (2,3%). Hubo sospecha de ambliopía (agudeza visual corregida peor de 20/40) en el 21,5% de la población. El 11% presentó estrabismo, encontrando 9 casos de exotropía y 3 de endotropía. **Conclusiones:** se encontró un alto porcentaje de niños con disminución de la agudeza visual, siendo muy pocos los que han recibido una valoración oftalmológica u optométrica previas a pesar de ser obligatorias en el país. Se insiste en la necesidad de vigilar el cumplimiento estricto de los programas gubernamentales de salud visual en Bogotá DC y en el resto del país.

Palabras clave: defecto refractivo, población escolarizada, hipermetropía, miopía, astigmatismo, ambliopía, estrabismo.

REFRACTIVE ERRORS IN CHILDREN ATTENDING SCHOOL IN BOGOTÁ

Abstract

Objective: to describe the frequency and distribution of different types of refractive errors in a child population attending school in Bogotá DC. **Methodology:** cross-sectional study including children attending a school in Bogotá DC up to the second grade level, whose parents and guardians signed the informed consent. This assessment was delivered by ophthalmology residents and optometrists of Hospital de San José, aided by an auto refractometer in order to find the prevalence of refractive errors. **Results:** 109 boys/girls aged between 4 and 9 years were tested, most of them were aged between 6 and 7 years. The most common spherical refractive error found was astigmatism (15.1%), followed by hypermetropia (13.8%) and myopia (2.3%). Amblyopia was suspected (corrected visual acuity lower than 20/40) in 21.5% of the study population. 11% presented strabismus with 9 cases of exotropia and 3 of endotropia. **Conclusions:** a high percentage of children with impaired visual acuity were identified. Very few of them had received a previous ophthalmologic or optometric assessment despite its obligatory status in the country. It is emphasized that governmental visual health programs must be fulfilled in Bogotá DC and the rest of the country.

Key words: refractive error, school population, hypermetropia, myopia, astigmatism, amblyopia, strabismus.

Fecha recibido: mayo 2 de 2011 - Fecha aceptado: junio 10 de 2011

* Médica Cirujana, Oftalmóloga, Supraespecialista en Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. Instructor Asociado servicio de Oftalmología Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, DC Colombia.

** Médico Cirujano Residente. IV de Oftalmología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá, DC Colombia

*** Oftalmóloga. Egresada de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá, DC Colombia.

Introducción

Los defectos de refracción son de gran importancia durante la infancia porque causan disminución de la agudeza visual, impidiendo que el niño tenga una imagen nítida que le permita lograr un desarrollo normal de la función visual; las consecuencias son variadas y una de las más importantes es la ambliopía.¹⁻⁴ El error refractivo puede ser diagnosticado, cuantificado y corregido en forma fácil.^{4,5} Esta última no requiere grandes sumas de dinero y debe ser parte integral del alcance del cuidado del ojo.⁵ Es así como los estudios de tamizaje son necesarios para motivar la detección temprana y el tratamiento de los defectos refractivos en la población escolar. Dicha detección tiene por lo regular un resultado satisfactorio, no existen mayores dificultades para la aplicación de las pruebas, el seguimiento es fácil y las intervenciones son eficaces en la mayoría de los casos.³⁻⁵

La omisión de este cuidado tiene consecuencias negativas para la vida, en términos de pérdida de oportunidades de educación y desarrollo en los niños, de empleo, productividad y calidad de vida en los adultos, involucrando no solo al individuo sino también a la familia y a la sociedad.³⁻⁵ Existe desde julio de 2005 en Bogotá un acuerdo que tiene como fin que los niños de estratos 1 y 2 (que se encuentran bajo el régimen subsidiado de salud en su mayoría), tengan la oportunidad de tamizajes tanto visuales como auditivos para de esta forma poder mejorar la calidad de vida y darles oportunidades para su futuro.⁶ Según datos reportados por este acuerdo, sólo el 36,4% de las entidades territoriales que tienen programas de salud en las escuelas distritales realizan tamizajes de agudeza visual y auditiva a sus estudiantes.⁶

Existen varios reportes epidemiológicos realizados alrededor del mundo evaluando la prevalencia de defectos refractivos en poblaciones escolares, tales como Corea del Sur,⁷ Irán,⁸ China,⁹⁻¹¹ Nepal,¹² y Chile.^{13,14} La mayor parte de Latinoamérica carece de datos acerca de la prevalencia de defectos refractivos con solo tres estudios a gran escala publicados. Estos fueron realizados en La Florida, Chile,¹⁴ Ciudad de México¹⁵ y Bogotá, DC, Colombia.¹⁶ El primero reportó que

causaban el 56,3% de los casos de visión reducida y que el 7% de los niños se beneficiarían de corrección óptica que no disponían en el momento. En el segundo se evaluó solo la presencia de miopía, encontrándola en el 33% de la población estudiada. En el trabajo realizado en Colombia se identificó una prevalencia de hipermetropía de 59,2%, astigmatismo 28,2%, miopía 4% y ningún defecto refractivo (emetropía) en el 9% de los niños. Este estudio fue hecho en el año 2000 y se evaluaron 1.250 estudiantes de colegios públicos y privados, con el objetivo de describir alteraciones oculares visuales. Se halló una prevalencia de defecto refractivo del 42% en niños en edad escolar en Bogotá DC, entre los cuales más del 60% de los afectados no usaban gafas.¹⁶ Otro estudio realizado en San Diego con un 74% de población latina, reportó 7,5% de hipermetropía, 3% miopía y 5,5% astigmatismo.¹⁷ Cabe aclarar que las definiciones de estos errores de refracción no son iguales en todos los estudios. Por todo esto existe la necesidad de realizar investigaciones para conocer la frecuencia de los errores de refracción, para mejorar las estrategias de detección temprana y tratamiento oportuno. El objetivo de este trabajo es describir la frecuencia y distribución de los errores refractivos en una población infantil escolarizada de Bogotá DC.

Métodos

El protocolo para este estudio fue aprobado por el comité de ética médica del Hospital de San José. Se invitó a todos los niños matriculados en un colegio distrital de Bogotá DC, mediante una reunión de padres de familia en donde se informó a los profesores del colegio y a los padres o acudientes sobre las características de la jornada y su fin. Después se envió una circular invitando a participar en el estudio. En esta circular se explicaba la importancia de realizar un tamizaje de agudeza visual y se solicitaba la autorización de la evaluación (incluyendo la aplicación de medicamentos cicloplégicos).

Se incluyeron todos los niños entre cuatro y diez años que se encontraran cursando los grados 0, 1 y 2 de la jornada matutina y vespertina del colegio, cuyos padres o acudientes dieran consentimiento informado para el

examen. Los criterios de exclusión eran aquellos con antecedente de síndrome convulsivo, Down, parálisis espástica, lesiones cerebrales y albinos. Se enviaron en total 204 circulares, 108 niños cumplieron los criterios y fueron estudiados, por lo cual no se calculó el tamaño de la muestra.

El examen oftalmológico se realizó en tres jornadas en días diferentes. La primera consistió en la recolección de datos en las instalaciones del colegio, en donde dos personas (residente de oftalmología y profesora o asistente encargado del curso a evaluar) tomaron los datos personales del estudiante en el formato, previa verificación del adecuado diligenciamiento del consentimiento informado y confirmación de la ausencia de criterios de exclusión.

En la segunda jornada dos residentes de primer y tercer año de oftalmología midieron tanto la agudeza visual lejana como la próxima. Esto se hizo en un salón del colegio en donde se realizó el estudio, que debía tener una longitud de seis metros para una adecuada toma de la agudeza visual lejana sin corrección (AVLSC) y luego con corrección (AVLCC). Estas se tomaron utilizando la cartilla de Snellen de figuras, primero en el ojo derecho (OD) y luego en el ojo izquierdo (OI), con la utilización de un ocluser. También se valoró la agudeza visual próxima sin corrección (AVPSC) con una cartilla de Allen a 33 cm de distancia, primero en OD y luego en OI con la utilización de un ocluser. Luego se evaluó la presencia de estrabismo mediante examen de motilidad ocular y *cover test*, este último se midió como se ha estandarizado para la práctica clínica usual y fue realizado en todos los casos por un residente de último año de oftalmología. Por último, se hizo la medición del punto próximo de convergencia.

La tercera jornada (cicloplegia y autoqueratorrefracción) se efectuó unos días después de la segunda en los salones del curso a evaluar con la colaboración de la profesora encargada. Se verificó la firma del consentimiento informado y luego se aplicó a cada estudiante que no tuviera criterios de exclusión una gota de anestésico tópico proparacaína 1% (*Alcaïne*) y después una gota de tropicamida 1% (*Mydriacyl*) con ciclopentolato 1% (*Ciclogyl*) en cada ojo. A los

40 minutos se realizó la autoqueratorrefracción en OD y OI, con el autoqueratorrefractómetro marca Huvitz MRK 3100, el cual fue operado por una persona entrenada y muy familiarizada con su funcionamiento, quien realizó tres tomas en cada ojo. Después se practicó una prueba subjetiva de la agudeza visual lejana corregida con la misma cartilla de Snellen, para determinar si había o no sospecha de ambliopía (peor de 20/40). Al identificar los pacientes con defectos refractivos, ambliopía o estrabismo se diligenció una solicitud de autorización de servicios de carácter prioritario para una valoración por oftalmología pediátrica. Esta solicitud fue entregada a cada estudiante para que fuera llevada a la oficina del servicio de salud (EPS o ARS), con el fin de que el niño tuviera una valoración y tratamiento oportuno.

La definición de defecto refractivo utilizada en este trabajo fue tomada según los resultados del *Vision in Preschoolers Study*,¹⁸ en el cual se considera importante en la clínica detectar y corregir con lentes⁴ la miopía mayor de una dioptría (D) en mayores de cuatro años, la hipermetropía superior de tres D en mayores de cuatro años y el astigmatismo mayor de 1.50 D en el mismo grupo de edad. Se consideró la anisometropía como la diferencia mayor de 2.00 D entre los dos ojos. La emetropía se definió como los errores refractivos que se encuentran por debajo de estos niveles. El análisis estadístico de los datos fue realizado con estadísticas descriptivas, frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión, utilizando los programas *Microsoft Excel 2003* y *Stata 10*.

Resultados

Se analizaron un total de 204 niños, logrando obtener datos de cicloplegia y consentimiento informado en 109. El 16,5% tenía entre 4 y 5 años, el 67,9% entre 6 y 7 y el 15,6% entre 8 y 9 años. El 47,7% fueron de género femenino. Algunos datos de estrato socioeconómico, antecedente familiar o examen previo no se tomaron, ya que ni los niños ni sus acudientes conocían esta información (**Tabla 1**).

El 37,4% de los OD y el 38,3% de los OI presentaron agudeza visual lejana sin corrección de 20/20 (**Figura**

1). Este porcentaje aumentó a 44,8% en el OD y 47,6% en el OI con la corrección según la autorrefracción bajo cicloplegia. Sin el uso de corrección el 76,7% y 80,4% de los OD y OI respectivamente presentaron agudeza visual mejor o igual a 20/40.

De los OD con miopía el 66,7% fue en mujeres y el 33,3% en hombres, mientras que en los hipertrópicos hubo más hombres (62,5%) que mujeres (37,5%). En el OI la miopía se distribuyó de manera igual en los dos géneros (50%) y hubo más ojos hipertrópicos en hombres (64,7%). En los OD que presentaron astigmatismo 53,3% eran de sexo masculino y 46,7% femenino, hallazgos similares a los encontrados en el OI con 55,6% hombres y el 44,4% mujeres (**Tabla 1**).

Con respecto a los defectos de refracción, la mayoría de los niños estudiados fueron emtrópicos (84,4% en el OD y 83,5% en el OI), según la definición empleada en este estudio. El resto presentaron algún

tipo de defecto refractivo, encontrando una mayor prevalencia de astigmatismo ambliogénico (13,8% OD, 16,5% OI), seguido de hipermetropía (12,8% OD, 14,7% OI) y por último miopía (2,8% OD, 1,8% OI). Los resultados de agudeza visual y refracción están dados en la **Tabla 2**. En el total de la población, la mediana de la agudeza visual lejana (AVL) fue de 0.66 (RIQ: 0.50-1.00), con iguales resultados en ambos ojos (**Tabla 2**).

La mitad de los pacientes que presentaron emetropía en el ojo derecho tuvieron AVL de 0.66 (RIQ: 0.50-1.00), seguidos por los hipertrópicos con 0.40 (RIQ: 0.28-0.50), los que se clasificaron como astigmatismo 0.34 (RIQ 0.20-0.50), y por último los miopes 0.19 (RIQ: 0.08-0.39) (**Tabla 2**).

En la **Figura 2** se presenta la distribución de los equivalentes esféricos de ambos ojos con media de 1.2 D (DE: 1.4) en el OD y 1.3 (DE: 1.3) en el OI. Los equivalentes esféricos se encontraron entre el rango de

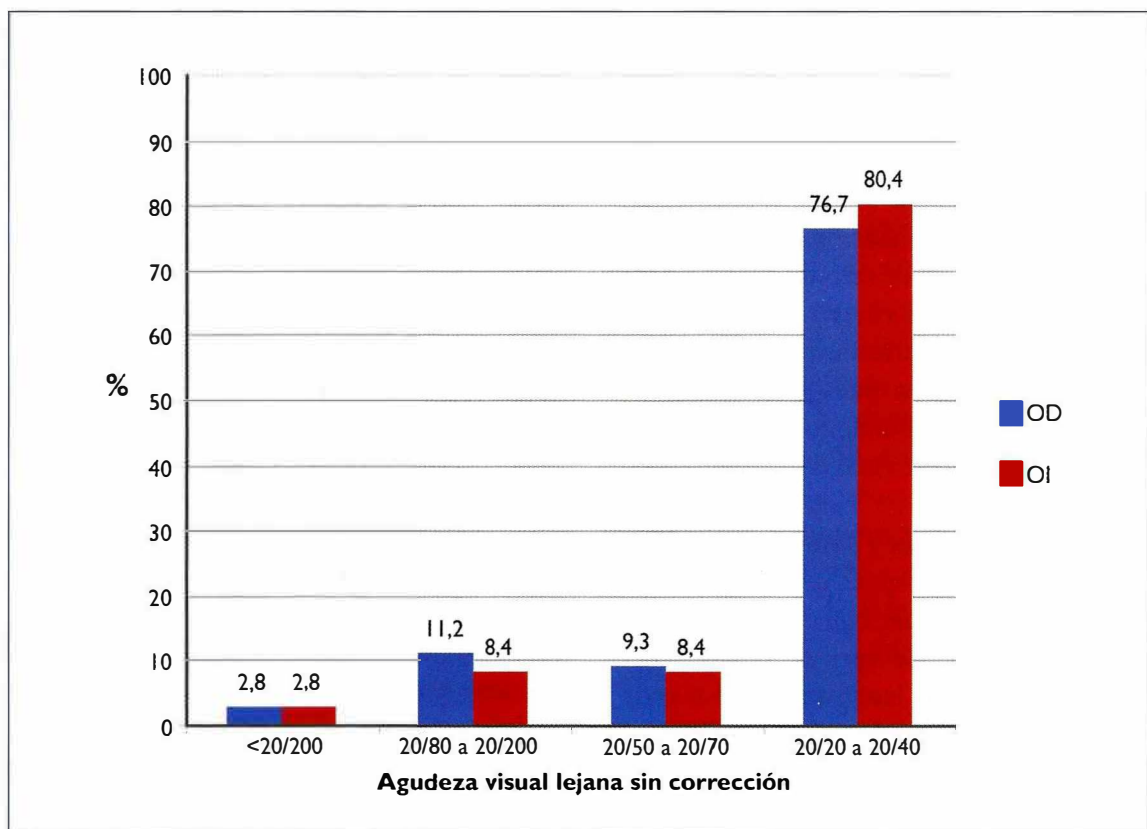


Figura 1. Distribución de la agudeza visual en ojos derecho e izquierdo.

Tabla 1. Características demográficas por grupo de edad

Edad	4-5* (n=18)	6-7* (n=74)	8-10* (n=17)	Total (n=109)	%
Género n=109					
femenino/masculino	9/9	35/39	8/9	52/57	48/52
Estrato n=89					
1	11	22	4	37	33.9
2	2	27	9	38	34.9
3	5	9	0	14	12.8
sin datos	0	16	4	20	18.3
Antecedente familiar n=90					
sí	6	27	3	36	33.0
no	12	32	10	54	49.5
sin datos	0	15	4	19	17.4
Estrabismo n=109					
sí	2	6	4	12	11.0
no	16	68	13	97	89.0
Uso de gafas n=91					
sí	0	2	0	2	1.8
no	18	58	13	89	81.7
sin datos	0	14	4	18	16.5
Examen previo n=90					
sí	2	3	1	6	5.5
no	16	56	12	84	77.1
sin datos	0	15	4	19	17.4
Defecto refractivo n=218 OD/OI†					
emotropía	17/17	61/61	14/13	92/91	84.4/83.5
miopía	1/0	2/1	0/1	3/2	2.8/1.8
hipermetropía	0/1	11/12	3/3	14/16	12.8/14.7
astigmatismo	0/2	12/14	3/2	15/18	13.8/16.5

* Edad en años. † Ojo Derecho/Ojo Izquierdo.

Tabla 2. Características clínicas de los niños con defectos refractivos

Mediana (RIQ)†	Miopía (OD/OI* n=4/2)	Hipermetropía (OD/OI* n=16/17)	Astigmatismo (OD/OI* n=15/18)	Emetropía (OD/OI* n=89/90)	Total (OD/OI* n=109/109)
Esfera OD†	-1.65 (-2.63 a -1.25)	+3.88 (+3.38 a +4.75)	+2.25 (+0.50 a +4.50)	+1.25 (+0.75 a +1.75)	+1.25 (+0.75 a +2.25)
Cilindro OD	-1.88 (-2.50 a -0.88)	-1.38 (-2.25 a -0.50)	-2.50 (-3.50 a -1.75)	-0.50 (-0.75 a 0.00)	-0.50 (-1.00 a -0.25)
EE‡ OD †	-2.50 (-3.44 a -2.13)	+3.38 (+2.88 a + 3.88)	+1.38 (-0.38 a +3.38)	+0.94 (+0.50 a +1.50)	+1.00 (+0.63 a +1.75)
AV§ OD †	0.19 (0.08 a 0.39)	0.40 (0.28 a 0.50)	0.34 (0.20 a 0.50)	0.66 (0.50 a 1.00)	0.66 (0.50 a 1.00)
Esfera OI †	-1.88 (-2.50 a -1.25)	+3.75 (+3.5 a +5.25)	+2.63 (+1.75 a +3.75)	+1.25 (+1.00 a +1.75)	+1.50 (+1.00 a +2.25)
Cilindro OI†	-2.63 (-3.00 a -2.25)	-1.50 (-2.75 a -0.75)	-2.75 (-3.00 a -2.00)	-0.50 (-0.75 a -0.25)	-0.50 (-1.00 a -0.25)
EE‡ OI †	-3.19 (-3.63 a -2.75)	+3.50 (+2.75 a +3.75)	+1.32 (+0.13 a +2.63)	+1.00 (+0.50 a +1.38)	+1.13 (+0.75 a +1.75)
AV§ OI†	0.15 (0.02 a 0.28)	0.45 (0.28 a 0.58)	0.40 (0.28 a 0.50)	0.66 (0.50 a 1.00)	0.66 (0.50 a 1.00)

* Ojo derecho/ojo izquierdo. † Mediana (RIQ: rango intercuartílico). ‡ Equivalente esférico. § Agudeza visual.

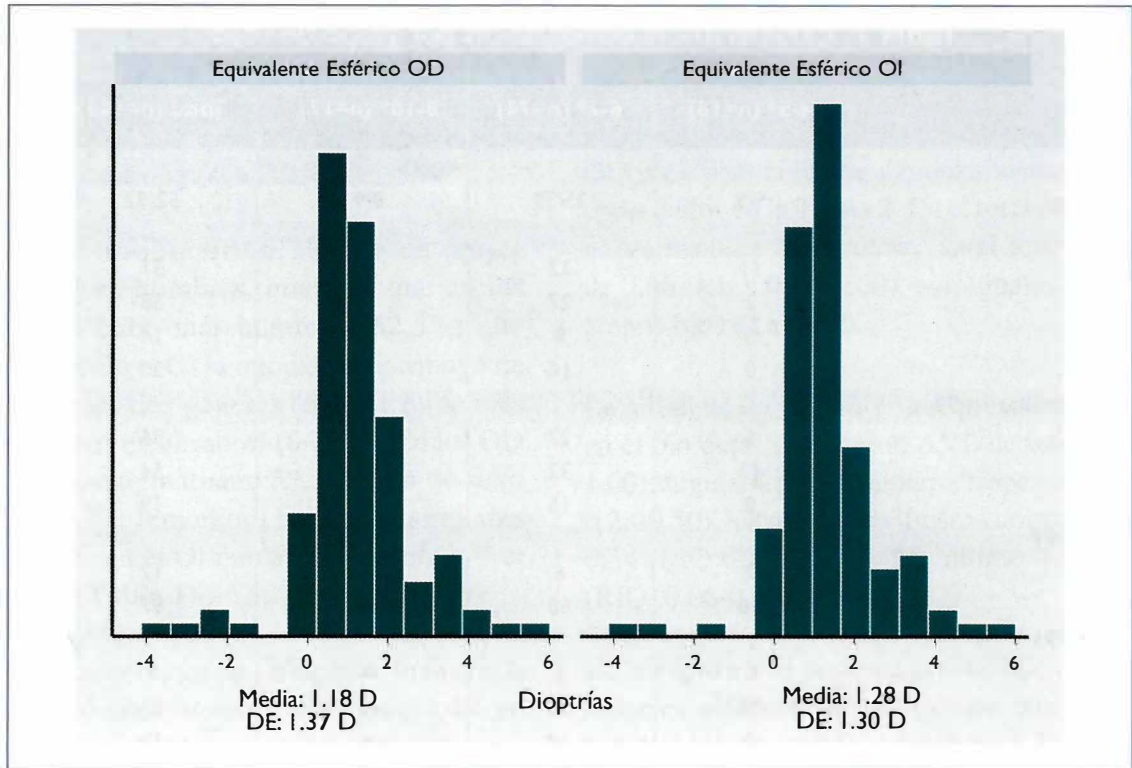


Figura 2. Distribución de los equivalentes esféricos en ojos derecho e izquierdo.

emotropía (-1.00 a +3.00) en la mayoría de los pacientes en ambos ojos, con el 83,5% en el OD y el 86,6% en el OI. Con respecto al estrabismo, se encontraron doce casos en el estudio, 33,3% en mujeres y 66,7% en hombres. De estos, nueve niños no usaban corrección y tres no tenían datos. En estos casos predominó la exotropía con nueve casos y se observaron tres casos de endotropía.

Hubo sospecha de ambliopía (agudeza visual lejana corregida o AVLK peor de 20/40) en el OD en el 23,4% y en OI en el 19,6% de la población. La mitad de los pacientes con ambliopía tuvieron una AVLK de 0.28 (RIQ: 0.20-0.40), muy similar a la mediana de los pacientes con antimetropía [0.28 (RIQ: 0.05-0.50)]. Los que presentaron anisometropía también tuvieron una peor visión que los de la población total, con mediana de la agudeza visual de 0.50 (RIQ: 0.10-0.50) (**Tabla 3**). La frecuencia de antecedente familiar de defecto refractivo fue muy similar entre los grupos de edad y se distribuyó de manera uniforme entre los diferentes defectos refractivos.

Discusión

La mayoría de los niños estudiados estaban entre seis y siete años, lo cual es importante ya que en ese momento está por finalizar el proceso de maduración visual y todavía existe la posibilidad de tratamiento para corrección de cualquier defecto refractivo, estrabismo y ambliopía.^{1,2} Cabe aclarar que los resultados de estos tratamientos no serán tan buenos, en especial en ambliopía y que éstos son efectivos entre menor sea el niño cuando sean instaurados.

Es importante destacar que la distribución de defectos refractivos en nuestra población fue similar a la encontrada en otros estudios como los de Bogotá DC,¹⁶ México¹⁵ (en donde solo midieron la presencia de miopía), San Diego¹⁷ (con el 74% de la población siendo latina) y La Florida (Chile).¹⁴ El defecto refractivo más prevalente en todos los grupos de edad y en los dos sexos fue el astigmatismo con 15,1% (27% en el estudio realizado en Chile, 5,5% en San Diego y 28,2% en Bogotá), seguido por hipermetropía con 13,8%, y miopía 2,3% de la

Tabla 3. Características clínicas de los niños con anisometropía, antimetropía y sospecha de ambliopía

n/Total	Anisometropía* (5/109)	Antimetropía* (2/109)	Sospecha ambliopía* (17/107)
Esfera OD†	-1.00 (-1.75 a +2.50)	-2.63 (-3.50 a -1.75)	+2.25 (+1.50 a +4.50)
Cilindro OD †	-1.25 (-1.50 a -1.25)	-0.88 (-1.25 a -0.50)	-1.25 (-1.75 a -0.50)
EE‡ OD†	-2.00 (-2.25 a +1.88)	-3.07 (-4.13 a -2.00)	+2.00 (+0.75 a +3.38)
AV§ OD†	0.50 (0.10 a 0.50)	0.28 (0.05 a 0.50)	0.28 (0.20 a 0.40)
Esfera OI†	+0.50 (+0.50 a +1.75)	+0.50 (+0.50 a +0.50)	+2.50 (+1.75 a +5.25)
Cilindro OI †	-2.25 (-3.00 a -1.75)	-0.88 (-1.75 a 0.00)	-1.50 (-2.25 a -0.50)
EE‡ OI†	+0.13 (-0.38 a +0.50)	+0.06 (-0.38 a +0.50)	+2.00 (+1.25 a +3.75)
AV§ OI†	0.40 (0.05 a 0.66)	0.53 (0.40 a 0.66)	0.40 (0.28 a 0.50)

* Pacientes afectados/pacientes evaluados. † Mediana (RIQ: rango intercuartílico). ‡ Equivalente esférico. § Agudeza visual.

población (7,3% Chile, 33% México, 3% San Diego y 4,0% Bogotá).¹⁴⁻¹⁷

Cabe resaltar que el estudio chileno evaluó 5.303 pacientes entre los cinco y quince años de edad y que también tuvieron una definición diferente de los defectos refractivos. En ese estudio la miopía se catalogó como la esfera mayor de -0.5, y la hipermetropía como mayor de +2.00. También definieron el astigmatismo como un cilindro mayor de 0.75 dioptrías. Esto da un rango menor a la emetropía y podría en parte explicar la diferencia en los resultados. En el estudio colombiano se evaluaron 1.250 niños, entre los cinco y catorce años, no se especifica cómo se clasificaron los defectos refractivos, algo que si se explica en nuestro trabajo. En el realizado en San Diego, la definición fue igual a la nuestra y se evaluaron 507 niños entre los tres y los cinco años de edad.

De igual manera observamos que la mayoría de los niños presentan una AVL mejor de 20/40 en AO, la cual es considerada como aceptable según los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁴ Esto se traduce en que el 76,7% de los niños de este estudio podría tener un desempeño escolar adecuado y una productividad y calidad de vida aceptables durante la adultez, aunque una visión menor de 20/20 no les permitirá ser aptos para múltiples ocupaciones y profesiones que exigen una visión perfecta.

A pesar de los resultados encontrados y de las políticas de salud visual de nuestro país, solo el 2,2% de los niños

de nuestro estudio usaba corrección en el momento del examen y al 6,7% se les había realizado un examen oftalmológico u optométrico previo. De la misma forma hallamos que la mayoría de los niños pertenecía a alguno de los regímenes de salud, lo que debería permitir el acceso a una valoración por oftalmología desde edades tempranas, pero por los resultados aquí encontrados consideramos que esto no se cumple. Se remitieron el 33,3% a su respectivo seguro de salud. Los que no tenían ninguno se pusieron en contacto con las profesoras para indicarles los trámites para la afiliación.

A diferencia de lo reportado en la literatura, que muestra como durante el proceso de emetropización disminuye la prevalencia de hipermetropía en la población infantil,^{1,2} en nuestro trabajo la cantidad de niños hipermétropes fue menor en los más pequeños. La miopía fue más común en los niños mayores, menores, que va de acuerdo con lo reportado en estudios similares.^{13,18}

Con respecto al instrumento de medición utilizado sabemos que estudios anteriores han demostrado la efectividad del uso de autoqueratorrefractómetros similares en niños mayores de tres años, mostrando una sensibilidad del 88% y una especificidad del 58%.^{19,20}

Por último, estamos conscientes que una limitación importante de este estudio es la población tan pequeña y que todos los niños examinados son del mismo colegio. Esto no permite extrapolar los resultados

al resto de la población. Podemos concluir que son necesarios estudios más grandes para establecer la verdadera distribución de los defectos refractivos en la población escolar de nuestro país y que es de vital importancia para el futuro de la nación evaluar y tratar esta patología, en especial en poblaciones vulnerables como la estudiada, pues se ha demostrado que el tratamiento (la prescripción y el uso de anteojos) es no solo efectivo sino también económico y fácil de suministrar.³

Referencias

1. Marroquín G, Solano A. Ambliopía. In: Marroquín G, editor. *Oftalmología Pediátrica - Guías de Manejo*. 1 ed. Bogotá: Icono Editorial. 2006;153-66.
2. Zorab R, Straus H, et al. Amblyopia. In: Zorab R, Straus H, et al., editors. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. American Academy Of Ophthalmology. 2006; 63-79.
3. Roch-Levecq AC, Brody BL, Thomas RG, Brown SI. Ametropia, preschoolers' cognitive abilities, and effects of spectacle correction. *Arch Ophthalmol*. 2008 Feb;126(2):252-8.
4. Hartmann EE, Dobson V, Hainline L, Marsh-Tootle W, Quinn GE, Ruttum MS, et al. Preschool vision screening: summary of a Task Force report. Behalf of the Maternal and Child Health Bureau and the National Eye Institute Task Force on Vision Screening in the Preschool Child. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):1105-16.
5. Pizzarello L, Abiose A, Ffytche T, Duerksen R, Thulasiraj R, Taylor H, et al. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):615-20.
6. Acuerdo 247 de 2005, Un compromiso social contra la pobreza y la exclusión, 247 de 2005, Concejo de Bogotá D.C., 2005.
7. Lim HT, Yu YS, Park SH, Ahn H, Kim S, Lee M, et al. The Seoul Metropolitan Preschool Vision Screening Programme: results from South Korea. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jul;88(7):929-33.
8. Yekta A, Fotouhi A, Hashemi H, Dehghani C, Ostadimoghaddam H, Heravian J, et al. Prevalence of refractive errors among schoolchildren in Shiraz, Iran. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010 Apr;38(3):242-8.
9. Negrel AD, Maul E, Pokharel GP, Zhao J, Ellwein LB. Refractive Error Study in Children: sampling and measurement methods for a multi-country survey. *Am J Ophthalmol*. 2000 Apr;129(4):421-6.
10. Zhao J, Pan X, Sui R, Munoz SR, Sperduto RD, Ellwein LB. Refractive Error Study in Children: results from Shunyi District, China. *Am J Ophthalmol*. 2000 Apr;129(4):427-35.
11. Pi LH, Chen L, Liu Q, Ke N, Fang J, Zhang S, et al. Refractive status and prevalence of refractive errors in suburban school-age children. *Int J Med Sci*. 2010 Oct 18;7(6):342-53.
12. Pokharel GP, Negrel AD, Munoz SR, Ellwein LB. Refractive Error Study in Children: results from Mechi Zone, Nepal. *Am J Ophthalmol*. 2000 Apr;129(4):436-44.
13. Gilbert CE, Ellwein LB. Prevalence and causes of functional low vision in school-age children: results from standardized population surveys in Asia, Africa, and Latin America. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar;49(3):877-81.
14. Maul E, Barroso S, Munoz SR, Sperduto RD, Ellwein LB. Refractive Error Study in Children: results from La Florida, Chile. *Am J Ophthalmol*. 2000 Apr;129(4):445-54.
15. Rodríguez-Abrego G, Sotelo-Duenas HM. [Myopia prevalence among school-age children in a suburban population]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009 Jan;47(1):39-44.
16. Hernández Luna CP, Barrera Santos DC, Guiza Segura C, Rodríguez Malagón JP, Ludeman WE, Gómez Montaña SP. Estudio de prevalencia en salud visual en una población escolar de Bogotá, Colombia, 2000. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul*. 2003 Sep;(1):11-23.
17. Brody BL, Roch-Levecq AC, Klonoff-Cohen HS, Brown SI. Refractive errors in low-income preschoolers. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007 Jul;14(4):223-9.
18. Kulp MT. Findings from the Vision in Preschoolers (VIP) Study. *Optom Vis Sci*. 2009 Jun;86(6):619-23.
19. Kemper AR, Keating LM, Jackson JL, Levin EM. Comparison of monocular autorefractometry to comprehensive eye examinations in preschool-aged and younger children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 May;159(5):435-9.
20. Prabakaran S, Dirani M, Chia A, Gazzard G, Fan Q, Leo SW, et al. Cycloplegic refraction in preschool children: comparisons between the hand-held autorefractor, table-mounted autorefractor and retinoscopy. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009 Jul;29(4):422-6.



MANEJO MÉDICO DE PACIENTES CON HEMOFILIA A, B Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND LLEVADOS A CIRUGÍA HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ: 16 AÑOS DE EXPERIENCIA

Ángela María Peña Castellanos MD*, María Helena Solano Trujillo MD**, Licet Villamizar Gómez***

Resumen

Objetivo: describir el manejo médico de tipo hemostático durante el pre, trans y posoperatorio de pacientes con hemofilia y enfermedad de von Willebrand. **Materiales y métodos:** serie de casos de pacientes diagnosticados con hemofilia A, B, enfermedad de von Willebrand y déficit de factor VII de enero 1993 a junio 2009 en el Hospital de San José, Bogotá DC. **Resultados:** 35 cirugías programadas de diferentes especialidades en 28 pacientes (4 mujeres y 24 hombres). Para aquellos con hemofilia A y B el objetivo en término de nivel hemostático para procedimientos ortopédicos fue: el día uno 100%, del dos al cinco 80% y de seis hasta el quince 58%; en cirugía general para el día uno 100%, del dos al cinco 74% y del seis en adelante 60%; en procedimientos odontológicos el día uno el factor se corrigió en promedio al 85% y del dos al cinco al 65%. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand se manejaron con dosis de 50 UI/k cada 8 a 24 horas. Se presentaron tres infecciones y no hubo ningún fallecimiento. **Conclusiones:** el Hospital de San José tiene gran experiencia en la realización de procedimientos quirúrgicos programados en pacientes con hemofilia A y B y enfermedad de von Willebrand, los cuales a lo largo de estos 16 años han sido realizados con éxito y baja tasa de complicaciones.

Palabras clave: hemofilia, enfermedad de von Willebrand, cirugía.

MEDICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A, B AND VON WILLEBRAND DISEASE WHO UNDERWENT SURGERY A SIXTEEN YEAR EXPERIENCE AT HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ

Abstract

Objective: to describe haemostatic management of patients with hemophilia and von Willebrand disease before, during and after surgery. **Materials and Methods:** case series of patients diagnosed with hemophilia A, B, von Willebrand disease and factor VII deficiency, from January 1993 to June 2009 at Hospital de San José, Bogotá DC. **Results:** 35 scheduled surgeries of various specialties in 28 patients (4 females, 24 males). For those with hemophilia A and B the objective in terms of level of haemostasis in orthopedic procedures was: on day one 100%, from day two to five: 74% and day 6 and so on: 60%; in dental procedures, on day one the factor was corrected an average of 85% and from day two to five: 65%. Patients with Von Willebrand disease were managed with a 50 IU/k dose every 8 to 24 hours. There were 3 cases of infection and no deaths occurred. **Conclusions:** Hospital de San José has gained a vast experience in conducting scheduled surgical procedures in patients with hemophilia A, B and von Willebrand disease. These patients have been managed successfully during these 16 years with a low complication rate.

Key words: hemophilia, von Willebrand disease, surgery

Fecha recibido: mayo 20 de 2011 - Fecha aceptado: julio 1 de 2001

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

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

*** Profesora Asistente, División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

Introducción

Las hemofilias A y B, la enfermedad de von Willebrand y otras deficiencias raras como el déficit de factor VII son trastornos congénitos de la coagulación, cuya manifestación clínica principal es el sangrado, con presentaciones muy variables según la severidad.¹⁻⁴ La cirugía en la población hemofílica ha sido siempre difícil; sin embargo, los adelantos en el tratamiento, la mayor comprensión de la enfermedad, la experiencia de los equipos quirúrgicos y la creación de centros especializados, han aumentado la tasa de intervenciones programadas, que se realizan optimizando recursos y mejorando los desenlaces de las mismas.^{5,6}

Diversos países como Argentina, Estados Unidos e Italia tienen sus propios lineamientos de manejo. En 2003 en un esfuerzo por uniformar el tratamiento brindado a este tipo de pacientes, la Federación Mundial de Hemofilia creó un grupo de trabajo con expertos mundiales para generar guías de manejo, basadas en consensos publicados por diferentes centros o países como Estados Unidos, Canadá, Italia, Sudáfrica e India.⁷ En Latinoamérica la experiencia es muy diversa, dado que entre los países existen diferencias importantes en los sistemas de salud, con numerosas dificultades como el diagnóstico tardío, el bajo acceso a tratamiento y la presencia de secuelas graves en jóvenes. A pesar de esto, en los últimos años se ha insistido en el trabajo mancomunado, que se ha visto reflejado en la creación de grupos como el CLOTTING⁸, que cuenta con expertos de cada país para generar las buenas prácticas de manejo en pacientes con hemofilia, haciendo énfasis en la presencia de inhibidores.

En Colombia existen cerca de 1.658 hemofílicos, según datos actualizados para 2008 de acuerdo con el *World Federation of Hemophilia Global Survey 2008*.⁹ El Hospital de San José de Bogotá DC, es centro de referencia para el manejo de pacientes con deficiencias congénitas de factores de la coagulación, en donde se brinda manejo integral, incluyendo la programación, preparación y realización de procedimientos quirúrgicos, los cuales han venido en aumento en los últimos años.

El objetivo de este trabajo es describir el manejo médico, en especial el de tipo hemostático durante

el trans y posoperatorio, en aquellos con hemofilia A y B y enfermedad de von Willebrand llevados a procedimientos quirúrgicos programados en el Hospital de San José, con sus características clínicas y demográficas, además de mostrar la valoración preoperatoria desde el punto de vista de serologías virales, inhibidores y comorbilidades, con las complicaciones posoperatorias y la mortalidad relacionada.

Métodos

El tipo de estudio corresponde a una serie de casos con diagnóstico de hemofilia A y hemofilia B, déficit de factor VII o enfermedad de von Willebrand por historia clínica y confirmado por medición de factor, que ingresaron al Hospital de San José de Bogotá DC, para la realización de algún procedimiento quirúrgico programado de enero 1993 a junio 2009.

La información de las características clínicas y quirúrgicas fue extraída de las historias clínicas del servicio de hematología del Hospital de San José de Bogotá DC. Los datos fueron tabulados en *Microsoft Excel*, la calidad de los mismos fue revisado en su totalidad y el análisis estadístico se hizo en el programa *Stata versión 10.0* ®. El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Resultados

Un total de 79 pacientes fueron diagnosticados con hemofilia A, B y enfermedad de von Willebrand y tratados en el servicio de hematología. Treinta completaron las características de los casos, pero dos historias clínicas estaban incompletas, por lo que se excluyeron. En los 28 pacientes evaluados se presentaron 35 eventos quirúrgicos. El número de cirugías programadas realizadas aumentó en forma progresiva con los años, siendo en 2007 cuando se hizo la mayor cantidad de procedimientos con nueve eventos.

La mediana de edad fue de 33 años (rango intercuartílico: 25-43 años). El 85% fueron hombres

y el trastorno de coagulación más frecuente fue hemofilia A (57,1%) (Tabla 1). En cinco eventos (15%) se detectaron inhibidores, de estos uno era de alta y cuatro de baja respuesta. Estos últimos se manejaron con concentrados de factor VIII y IX a dosis más altas, mientras el de alta respuesta con agentes de puenteo (complejo protrombínico activado). Para la valoración prequirúrgica se realizaron serologías para hepatitis B, C y *elis* para VIH a 21 pacientes; once tenían vacuna para hepatitis B y 22 no presentaban comorbilidad prequirúrgica.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas n =28

Sexo	n (%)
femenino	4 (14)
masculino	24 (85)
Tipo de trastorno y severidad	n (%)
Hemofilia A	16 (57,1)
leve (> 5%)	5
moderada (1-5%)	3
severa (<1%)	8
Hemofilia B	7 (25)
leve (>5%)	2
moderada (1-5%)	2
severa (<1%)	3
Enfermedad de von Willebrand	3 (10,7)
Déficit de factor VII	2 (7,1)
Comorbilidades prequirúrgicas	
ninguna	22 (78,5)
hipertensión arterial	3 (10,7)
otras	3 (10,7)

Se realizaron 35 cirugías de diversas especialidades, siendo las más frecuentes las ortopédicas (Tablas 2 y 3). La anestesia escogida en 27 procedimientos fue general, seis con local y los dos procedimientos endoscópicos no requirieron anestesia. La suplencia se realizó con concentrado de factor VIII en 19 pacientes, factor VIII rico en von Willebrand en tres, Proplex T en cuatro, concentrado de Factor IX en seis, factor rVIIa en uno y complejo protrombínico activado en uno. En pacientes con hemofilia A y B manejados con concentrado de factor VIII ó IX, llevados a procedimientos ortopédicos y que contaban con registros completos de los niveles

hemostáticos (n=12), el nivel objetivo en la mayoría de casos para el día uno fue 100% (mínimo 80, máximo 100%), del día dos al cinco fue 80% (mínimo 50, máximo 100%), del seis hasta el quince en los casos en que se llevó la suplencia hasta ese día, fue 58% (mínimo 39, máximo 100%). En cirugía general (n=3) el nivel meta para el día uno fue 100%, del día dos al cinco fue 74% y del seis en adelante fue 60%. En urología (n=3) el día uno el nivel objetivo fue 100%, del dos al 5 fue 78% (mínimo 70, máximo 95%) y del seis en adelante fue 57% (mínimo 56, máximo 70%). En procedimientos odontológicos (n=5), el día uno el factor se corrigió en promedio al 85% (mínimo 60,

Tabla 2. Tipos de cirugía por especialidad n=35

Ortopedia	18 (51,4%)
Odontología	5 (14,2%)
Cirugía general	3 (8,57%)
Urología	3 (8,5%)
Cirugía plástica	2 (5,6%)
Gastroenterología y endoscópica¶	2 (5,6%)
Ginecología	1 (2,8%)
Combinada¶¶	1 (2,8%)
Total	35 (100%)

¶ Una resección de pólipo gástrico y una polipectomía con asa;
¶¶ oftalmología y cirugía plástica.

Tabla 3. Número de cirugías realizadas

Artroscopias	2
Sinovectomía con o sin condroplastia	7
Exodoncias con o sin osteotomía	4
Reemplazos o revisiones articulares (rodilla o cadera)	7
Procedimientos endoscópicos ¶	2
Procedimientos urológicos ¶¶	3
Otros †	10
Total	35

¶ Polipectomía con asa (1), resección pólipo gástrico (1); ¶¶ resección transuretral de próstata (2), biopsia transrectal (1); colgajo facial + injerto óseo en cara (1), drenaje hematoma de tobillo (1), eventrorrafia y colocación de malla (1), faucectomía y resección amplia de cáncer basocelular (1), gingivectomía y gingivoplastia (1), herniorrafia inguinal (1), laparoscopia y ooforectomía izquierda (1), proctectomía completa (1), resección de cáncer en cara y colocación de colgajo (1), resección de tumor pseudohefílico (1).

Tabla 4. Administración de factor

Tipo de cirugía	Número de eventos	Nivel del factor día 1 (%)	Nivel del factor días 2-5 (%)	Nivel del factor días 6-15 (%)	Duración del tratamiento (días)
Ortopedia	12	100	80	>50	4 a 30
Cirugía general	3	100	>70	>60	4 a 11
Odontología	5	>60	>60		3 a 5
Urología	3	100	>70	>50	6 a 14

máximo 100%) y del dos al cinco al 65% (mínimo 60, máximo 80%). Ninguno de estos requirió más de cinco días de suplencia (**Tabla 4**).

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand fueron tres, se les realizaron los siguientes procedimientos: proctectomía completa, polipectomía con asa y laparoscopia con ooforectomía y liberación de síndrome adherencial. Se hizo suplencia con factor VIII rico en von Willebrand con dosis de 50 UI/k administradas en bolos cada 8 a 24 horas.

Los que tenían déficit de factor VII, todos severos, fueron dos. A uno se le realizó en el año 2000 una artroscopia con artrodesis de tobillo derecho y se hizo suplencia con Proplex T (concentrado protrombínico) y al segundo se le practicó en 2007 un procedimiento mixto de faquectomía, colocación de lente intraocular y resección de cáncer basocelular e injerto de piel, con reposición de factor rVIIa por bolos, con dosis variables durante siete días.

El número promedio de días con administración de factor fue de diez (DE: 6.45), que discriminado por el tipo de intervención fue trece para procedimientos ortopédicos, ocho en cirugía general, diez en urología y cuatro en odontología. El método de administración fue en bolos para 33 eventos y en dos se combinaron bolos e infusión. Como terapia coadyuvante se usó ácido tranexámico en seis eventos (cinco odontológicos y uno ginecológico) y desmopresina en seis (dos con enfermedad de von Willebrand y cuatro hemofilias A leves).

En cuanto a las complicaciones, se presentaron cinco reintervenciones distribuidas así: dos lavados de herida

quirúrgica, dos drenajes de hematomas de tejidos blandos y una laparotomía exploratoria. Respecto a los sangrados, hubo dos eventos de tipo mayor y siete con sangrado menor. Dos requirieron soporte en unidad de cuidados intensivos, el primero para vigilancia posoperatoria y el segundo por sangrado severo. Se presentaron tres infecciones locales, sin compromiso sistémico: una urinaria, una de la herida quirúrgica y otra de catéter tipo flebitis. Ninguno cursó con trombosis venosa profunda ni recibió tromboprolifaxis farmacológica. El tiempo promedio de hospitalización fue de doce días (mínimo tres, máximo 40), durante la cual 23 eventos iniciaron terapia física y rehabilitación, en su mayoría cirugías ortopédicas. No hubo fallecimientos.

Discusión

En Colombia existen, según datos de 2008 de la Federación Mundial de Hemofilia, 1.658 pacientes con algún trastorno de la coagulación, incluyendo hemofilias A y B, (enfermedad de von Willebrand y deficiencias raras)⁹, los cuales son atendidos en los diez centros especializados reportados en el mismo informe, uno de los cuales es el Hospital de San José de Bogotá DC-FUCS, que cuenta con una experiencia de cerca a 30 años.

Las cirugías en este tipo de pacientes por lo regular son de difícil manejo, dado por las características y la tendencia natural al sangrado, el elevado costo de los factores de remplazo y la alta posibilidad de morbimortalidad durante la intervención y en el posoperatorio.¹⁰ La planeación y preparación se deben

iniciar desde el mismo momento en que se plantea la realización del procedimiento quirúrgico; en nuestra institución se realiza una junta multidisciplinaria donde se evalúan todos los aspectos clínicos tanto hematológicos como del servicio quirúrgico, se coordina el manejo con otros del área de soporte como laboratorio, psiquiatría y terapia física, y se asegura por parte de las empresas de salud la autorización del procedimiento, con el objetivo de garantizar el mejor proceso y que todas las garantías médicas y administrativas estén dadas.

La valoración prequirúrgica debe incluir: 1) serologías para VIH, hepatitis B y C, ya que los pacientes mayores que fueron expuestos a plasma o crioprecipitados en la década del ochenta pueden estar infectados, lo cual tiene gran impacto en la sobrevida y calidad de existencia de esta población,¹¹⁻¹³ 2) medición de inhibidores, los cuales son determinantes en el momento de definir el agente con que se realizara la suplencia, el uso de otros medicamentos o estrategias para controlar el sangrado, el método de seguimiento y exige aún más atención al equipo médico, dado el mayor número de complicaciones que se pueden presentar y el alto costo de los agentes puenteo;¹⁴⁻¹⁷ y 3) detección de otras comorbilidades, teniendo en cuenta que la expectativa de vida de estos pacientes ha aumentado en forma considerable, lo que hace que cursen con otras enfermedades asociadas con el envejecimiento como hipertensión arterial, hiperplasia prostática y cardiopatías entre otras, las cuales pueden complicar el evento quirúrgico y el posoperatorio.¹¹⁻¹⁸

En nuestro estudio se les realizaron estas mediciones serológicas a 21 de 28 pacientes (75%), la vacunación de hepatitis B se solicitó para todos, pero no siempre se les administró en el tiempo esperado, lo cual se observó en once pacientes (39%) que tenían vacuna, contra 17 (60%) que no contaban con ella. Las comorbilidades no fueron frecuentes, solo seis pacientes tenían alguna, en concordancia con la mediana de edad en el momento de la cirugía que fue de 33 años, que revela una población aún joven sin otras afecciones asociadas; sin embargo, también hubo pacientes mayores a los cuales se les realizaron intervenciones propias de la edad como resecciones transuretrales por hipertrofia

prostática, situación que en el futuro se volverá más frecuente dado el aumento en la expectativa de vida.

Los reportes sobre cirugía en hemofílicos se basan en experiencias de centros especializados, la mayoría de ellos localizados en Estados Unidos y Europa donde cuentan con mayores recursos económicos y hay disponibilidad permanente de factores de suplencia.¹⁹ No hay ensayos controlados que permitan definir el valor mínimo hemostático requerido para la realización segura de cualquier tipo de intervención quirúrgica, aunque en algunos países en desarrollo como India se han realizado cirugías con niveles menores a los establecidos por consenso, por deficiencia en la disponibilidad del factor.¹⁰ En Colombia desde 1993 la Ley 100 permitió la creación del *plan obligatorio de salud* el cual incluye los factores de suplencia como el VIII, IX y rico en von Willebrand, factores recombinantes, además de desmopresina y ácido tranexámico para todos los afiliados y subsidiados del sistema. De este modo en el Hospital de San José desde 1993 no se usa plasma o crioprecipitados, solo concentrados de factor de pureza variable o recombinantes para el manejo de sus pacientes.

Los valores hemostáticos durante la realización de los procedimientos quirúrgicos encontrados en este estudio son muy similares a los reportados en la literatura mundial para intervenciones de ortopedia y odontología.⁶ En una revisión sistemática de la literatura realizada en 2009¹⁹ se muestran los niveles para diversas cirugías, incluyendo ortopedia la cual reporta entre 80-90% para el día cero, alrededor del 80% para los días uno a cinco y del 60% entre el seis y el 14, con una media de administración de 12 a 14 días, menor que la nuestra que puede llegar hasta 30 días. Esto puede explicarse porque algunos casos provenían de áreas rurales, donde no se garantiza la adecuada rehabilitación física, por lo que esta se inició y se continuó durante la hospitalización, prolongando la estancia. Estos niveles hemostáticos son similares también a los reportados en Argentina y Venezuela. Para cirugía odontológica, los valores en las revisiones de Hermans y colaboradores¹⁹ y otro estudio que recopila 534 procedimientos,^{19,20} son del 50% del día cero al cinco, siendo un poco menores que los nuestros, con

media de administración similar de cinco a siete días, asociada con el uso de antifibrinolíticos y goma de fibrina, la cual no fue empleada en ninguno de nuestros pacientes, pero que podría ser una estrategia que valdría la pena explorar en futuros casos. En los procedimientos de cirugía general los niveles hemostáticos reportados son similares a los nuestros y para procedimientos de urología, diferentes a circuncisión en menores de edad, no existen muchos estudios, salvo algunos reportes de caso,²¹ con niveles de actividad de factor similares a los usados en nuestra institución.

En la casuística obtenida se encontraron cinco eventos con presencia de inhibidores, cuatro de baja respuesta manejados con dosis más altas de concentrados de factor y uno de alta respuesta al cual se le realizó remplazo total de rodilla; para este tipo de pacientes se publicó hace poco un protocolo de manejo²² usando factor rVIIa; nuestro evento fue manejado en su totalidad mediante concentrado protrombínico activado, con adecuado control hemostático. Para las pacientes con enfermedad de von Willebrand las dosis usadas son iguales a las reportadas, en conjunto con otros agentes como desmopresina y ácido tranexámico.²³

En cuanto a la anestesia, la mayoría de eventos se realizaron con general, salvo los odontológicos que fueron con local, siendo el modo de administración más recomendado para pacientes con trastornos de la coagulación, dado que evita los riesgos inherentes a la aplicación de anestésicos epidurales.

Llama la atención que en nuestro hospital el método de administración fue siempre en bolos, salvo un evento donde se combinó infusión y bolos, a diferencia de otros países donde el método más usado es la infusión continua. Esto lo hacemos debido a los buenos resultados obtenidos en nuestra institución con previa cuantificación de factor y por el concepto que relaciona a la infusión con el desarrollo de inhibidores.^{14,19} Vale la pena resaltar que en algunos casos en el mismo evento quirúrgico se realizaron dos o más intervenciones, sin aumentar la morbimortalidad y por el contrario se convierte en una estrategia reconocida para ahorro de factor, lo cual es muy importante teniendo en cuenta su elevado costo.^{24,25}

La terapia física es parte fundamental de la rehabilitación posquirúrgica de un paciente. En el estudio el 65% cursó con algún tipo de terapia y la mayoría debido a cirugías ortopédicas; en otro tipo de intervenciones se instauró como parte del manejo estándar que se brinda a los pacientes hemofílicos en la institución, el cual incluye valoración y manejo por profesionales expertos, en ocasiones realizada varias veces al día para evitar otras lesiones o sangrados generados por inmovilidad.

Por último las complicaciones no fueron mayores a las reportadas y no hubo mortalidad asociada con el evento quirúrgico. Este trabajo nos hace reconocer la experiencia acumulada en nuestra institución para el manejo de pacientes con trastornos por deficiencias de factores de la coagulación, los buenos resultados obtenidos, la posibilidad de generar conocimiento y registros a nivel nacional, compartir experiencias, para así continuar evolucionando, optimizando recursos y brindando cada día una mejor atención. Del mismo modo, es necesario fomentar la realización y publicación de estudios y experiencias de cirugía en pacientes hemofílicos que nos permitan continuar su realización de forma óptima y segura.

Referencias

1. Sans-Sabrafen J, Besses-Raebel C, Vives-Corróns J. Coagulopatías plasmáticas congénitas. In: Elsevier, editor. Hematología clínica. 5a. edición Madrid. 2006:725-44.
2. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Williams Hematology. 7a. edición. 2006.
3. Mariani G, Konkle B, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII-a critical appraisal. Hemophilia. 2006;12:19-27.
4. Lapecorella M, Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. Haemophilia 2008;14:1170-5.
5. Ingerslev J, Hvald I. Surgery in Hemophilia. The general view: Patient selection, timing and preoperative assessment. Semin Hematol. 2006;43(Suppl 1):23-6.
6. Rickard K. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. Haemophilia. 1995;1(Suppl. 1):8-13.
7. Federación Mundial de Hemofilia. Directrices para el tratamiento de la hemofilia. 2005.
8. Comisión latinoamericana sobre la terapéutica de personas con inhibidores CLOTTING. 2010.
9. World Federation of Hemophilia Global Survey. Annual global survey. 2009.
10. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. Semin Thromb Hemost. 2005;31(5):538-43.
11. Plug J, Van Der Bom G, Peter M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede A, Bolder L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2006;4(3):510-6.

12. Yee T, Lee C. Transfusion-transmitted infection in hemophilia in developing countries. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005;31(5):527-37.
13. Bolton-Maggs P. Optimal haemophilia care versus reality. *British Journal of Hematology*. 2005;132:671-82.
14. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia*. 2006;(12):52-60.
15. Berntorp E. Options for treating acute bleeds in addition to bypassing agents: extracorporeal immunoadsorption, FVIII/FIX, desmopressin and antifibrinolytics. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):62-6.
16. Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, Stine KC, Wong WY. Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors: an experiential retrospective chart review. *Haemophilia*. 2007;13:508-17.
17. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EG, Goddard NJ, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII (eptacog alta (activated); NovoSeven) in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15:501-8.
18. Mannuci P. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114:5256-63.
19. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European Survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15:639-58.
20. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):504-9.
21. Gómez JF, Duarte M, Raffansanabria F. Radical prostatectomy in hemophiliac patient. *Arch Esp Urol*. 2003 Sep;56(7):827-9.
22. Giangrande P, Wilde J. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VIIa in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Hemophilia*. 2009;15:501-8.
23. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood*. 2009;114(6):1158-65.
24. Schulman S, Loogna J, Wallensten R. Minimizing factor requirements for surgery without increased risk. *Haemophilia*. 2004 Oct;10(Suppl 4):35-40.
25. Srivastava A, You S, Ayob Y, Chuansumrit A, De Bosch N, Pérez-Bianco R, et al. Hemophilia treatment in developing countries: products and protocols. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005;31(495):537.



COMPARACIÓN ENTRE LAS TÉCNICAS DE CITOLOGÍA COMPARTIDA: CONVENCIONAL VS. BASE LÍQUIDA

Piedad Campo Rodríguez MD*, Myriam Puerto de Amaya Bact, Cith**

Resumen

Objetivo: describir las técnicas de citología cervicovaginal por el método convencional vs. base líquida, teniendo en cuenta la calidad de la muestra y los hallazgos morfológicos, en mujeres en edad reproductiva con vida sexual activa, tomadas en campañas de proyección social. **Métodos:** estudio descriptivo de corte transversal en 29 mujeres a quienes se tomaron 29 citologías, la mitad convencionales (extendidos sobre porta-objeto) y la otra mitad en base líquida. Se utilizó el método de muestra compartida (guardando la espátula y el citocepillo en el líquido fijador *LucBase*). Se excluyeron las embarazadas, las que estuvieron menstruando o que hubieran recibido radio o quimioterapia. **Resultados:** La variable sobre calidad de la muestra mostró que de las 29 convencionales 16 tenían material endocervical o de la zona de transformación, mientras en base líquida solo una tuvo endocérvix. En cuanto al registro de lectura, de 29 convencionales, tres fueron ASCUS; de catorce en base líquida, doce fueron inadecuadas y dos rechazadas. En lo referente al tiempo de realización de las técnicas, se halló una diferencia de siete minutos para la base líquida en relación con la convencional. **Conclusiones:** al comparar la muestra compartida para las dos técnicas, se encontró mayor celularidad y presencia de endocérvix en la convencional. Las preparaciones en base líquida mostraron fondo sucio constituido por células inflamatorias, moco y detritus celulares, no cumpliendo con una de las características de mejoramiento de la técnica. La muestra compartida haciendo primero el frotis convencional, reduce o acaba con el material que se preserva para la base líquida. Los nuevos estudios los enfocamos hacia el uso de nuevas tecnologías para base líquida como *ThinPrep* y *SurePath*.

Palabras clave: citología, base líquida, *LucBase*, ASCUS.

Abreviaturas: ASCUS, atipia de células escamosas de significado indeterminado.

SHARED CONVENTIONAL VS LIQUID- BASED CYTOLOGY TECHNIQUES

Abstract

Objective: to describe cervix cytology techniques, that is, the conventional method vs liquid- based preparations, taken during social projection campaigns, in terms of sample quality and morphologic findings, in sexually active women of reproductive age. **Methods:** a cross-sectional descriptive study in 29 women in which cytology was performed, half of them by the conventional method (smear on a slide) and the other half by a liquid-based preparation. The shared sample method was used (keeping the spatula and cytology brush in *LucBase* solution). Women who were pregnant, menstruating or had received chemotherapy or radiotherapy were excluded. **Results:** The variable on quality of the sample showed that of the 29 conventional samples, 16 had endocervical or transformation zone material, while only one on liquid- based preparation had endocervix. As to the reading records, out of 29 conventional samples, 3 were interpreted as ASCUS; out of 14 liquid-based, 12 were inadequate and two were rejected. A 7 minute difference in performing the liquid-based technique was found compared to the conventional technique. **Conclusions:** an increased cellularity and endocervix presence was found in the conventional technique when comparing the shared sample for the two techniques. Liquid-based preparations showed a dirty background consisting of inflammation, mucus and cellular detritus, not complying with one of the features of technique improvement. When performing the conventional smear first, the material preserved for the liquid- based technique is reduced or fade in the shared sample. Our new studies are focused on the use of new technologies for liquid- based preparations such as *ThinPrep* and *SurePath*.

Key words: cytology, liquid-based, *LucBase*, ASCUS. **Abbreviations:** ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance.

Fecha recibido: julio 6 de 2011 - Fecha aceptado: agosto 8 de 2011

* Médica Patóloga, Decana Facultad de Citohistología. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

Introducción

En 1916 George Papanicolaou y Stockard analizaron los aspectos citomorfológicos del ciclo vaginal. En 1923 estudiaron el frotis vaginal en la mujer reconociendo por primera vez las células anormales del cáncer cervical. En 1943 publicaron una monografía sobre el cáncer cervicouterino en citología vaginal.¹ Papanicolaou ideó un sistema de clasificación para las células exfoliadas en cinco grupos. 1) células dentro de límites normales, 2) atipias reactivas no sugestivas de malignidad, 3) células atípicas sugestivas pero no diagnósticas de malignidad, 4) células atípicas muy sospechosas de malignidad, 5) células conclusivas de malignidad. En 1973 la OMS (Organización Mundial de la Salud) estableció pautas para el diagnóstico citológico usando los conceptos de displasia y carcinoma *in situ*. En 1988 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos adoptó una terminología y una clasificación para reportar la citología cervical que fue llamada *Sistema Bethesda*, la cual no subclasificó a ASCUS, proponiendo la terminología de lesiones intraepiteliales cervicales de bajo y alto grado (LIEB y LIEA).¹

En 1991 el término ASCUS se consideró como cambio reactivo en vez de LIEB, enfatizando que no cumple los parámetros para LIEB, sino que es una categoría intermedia.² En 2001 el ASCUS se reclasificó como lesión escamosa intraepitelial de alto grado (AG) o de bajo grado (BG), rotulándose de la siguiente manera: LIESI (atipia de células escamosas de significado indeterminado sin poderse excluir lesión de alto grado) y LIEA (lesión intraepitelial escamosa de alto grado).²

En las técnicas de recolección de citología es posible obtener la muestra por dos métodos, la dividida y la de uso deseado. En la primera se obtiene el extendido convencional y el remanente se utiliza para citología en base líquida. En la segunda la muestra se coloca de inmediato en el medio fijador; en este tipo se pueden resolver los problemas del método convencional como son la captura y calidad de la totalidad de la muestra, fijación deficiente, distribución aleatoria de células anormales y existencia de elementos perturbadores.²

En el tamizaje del cáncer cervical la citología en base líquida es ahora muy utilizada a nivel mundial, reemplazando la convencional en países industrializados, como sucede en el Reino Unido donde se emplea en el 85% de los laboratorios. Dentro de las ventajas de la base líquida encontramos la reducción de los resultados insatisfactorios y la alta tasa de detección de neoplasias intraepiteliales cervicales y glandulares. Sin embargo, algunos estudios reportan conflicto sugiriendo sensibilidad y especificidad equivalente para la detección de neoplasias intraepiteliales de alto grado.³ Según estudios realizados la sensibilidad del extendido convencional es del 82%, base líquida de 86%, especificidad 40% y 43%; existe gran sensibilidad para el diagnóstico de neoplasias cervicales en base líquida con el *ThinPrep* que detecta lesiones intraepiteliales de alto grado LIEA.⁴

La citología convencional presenta limitaciones dadas por factores como extendido hemático, células inflamatorias y detritus celulares; esta situación se ve reducida en base líquida en la que se utiliza líquido fijador o preservante celular. Los más empleados son el *ThinPrep* y *SurePath BD*; en un estudio en el que se compararon estos fijadores para el procesamiento de especímenes con abundante moco, se evaluó la celularidad del componente escamoso que fue mayor en especímenes con máxima cantidad (2.000 UI/ul); se concluyó que especímenes procesados con *SurePath BD* no mostraron disminución de la celularidad cuando se le adicionaba moco, en contraste con *ThinPrep* que sí reveló pérdida de la celularidad.⁵

En la citología en base líquida a diferencia de la convencional no se realiza extendido en la fase inicial, sino se transfiere el material (muestra) al líquido fijador o preservante, que incrementa la detección citológica de lesiones escamosas intraepiteliales y reducen el número de extendidos insatisfactorios. De acuerdo con el resultado de la revisión sistemática realizada en la base de estudios publicados de 1991 a 2007 a través de *Pub Med/EmBase* y metanálisis, la prueba de oro para la verificación es la colposcopia y la biopsia; en estos estudios se comparó la sensibilidad en base líquida para LIEA, LIEB y ASCUS, que corresponde a 57,1%, 79,1% y 90,4% con respecto a la convencional

con 55,2%, 75,6% y 88,2%. No hay diferencias estadísticas en sensibilidad y especificidad para neoplasias cervicales grado 2 entre la técnica convencional y la base líquida.⁶

Los citohistotecnólogos y patólogos prefieren la base líquida porque facilita la interpretación al observar células uniformes en monocapa; el tamizaje es más apropiado para aparatos automatizados, lo que la hace más costosa en términos de equipos y maquinaria para implementarla.⁶

Ambas técnicas ofrecen similar disponibilidad para detectar lesiones cervicales en base líquida. Después de la preparación para el diagnóstico citológico el remanente celular se usa para técnicas de biología molecular como la tipificación del VPH a través de microarreglos; el más usado es el *SurePath BD*.⁷

Métodos

Para la recolección de datos en este estudio se llevó a cabo una campaña de promoción y prevención en Aldea Centro Sur en Bogotá D.C., el 2 de noviembre de 2010, con mujeres de vida sexual activa que firmaron consentimiento informado, mayores de 18 años. Se realizaron 29 citologías con muestra compartida (convencional/base líquida), siguiendo la técnica de su fabricante *LucBase*; los datos necesarios para el análisis fueron recolectados en el instrumento clasificado por el *sistema Bethesda 2001*.

Cumplidos estos requisitos se desarrolló el evento haciendo la toma de citología convencional utilizando para recolectar la muestra exocervical una espátula de Ayre y para la endocervical un citocepillo; una vez extendido el material biológico sobre el portaobjeto para la convencional, se guardó la espátula de Ayre y el citocepillo con el material residual en un frasco de polietileno con el líquido fijador (*LucBase*), se mezcló el contenido y se llevaron al laboratorio para la coloración de Papanicolaou. La lectura de ambas técnicas fue realizada por dos citohistólogas con varios años de experiencia y los resultados anormales por una patóloga.

Resultados

De las 29 muestras evaluadas por la técnica convencional, 16 presentaron material endocervical y/o de la zona de transformación (**Tabla 1**). De las 29 con técnica en base líquida solo una tuvo representación del canal endocervical y/o zona de transformación. Fueron insatisfactorias doce y rechazadas dos (**Tabla 2**). A todas las muestras de citología convencional se les realizó una lectura y se clasificaron tres casos como ASCUS. En base líquida se les pudo hacer interpretación a 14 muestras, doce fueron inadecuadas y dos rechazadas (**Tabla 3**). En lo referente al comparativo del estimativo de tiempo en la realización de cada una de las dos técnicas, se halló una diferencia de siete minutos en la citología en base líquida (**Tabla 4**).

Tabla 1. Calidad de la muestra y diagnóstico en citología convencional

Calidad de la muestra	Negativo	ASCUS
Satisfactoria con células endocervicales y zona de transformación	16	3
Satisfactoria sin células endocervicales y zona de transformación	10	0
Insatisfactoria	0	0
Rechazada	0	0

Tabla 2. Calidad de la muestra y diagnóstico (base líquida)

Calidad de la muestra	Sin lectura	Negativo	ASCUS
Satisfactoria con células endocervicales y zona de transformación	0	0	1
Satisfactoria sin células endocervicales y zona de transformación	0	14	0
Insatisfactoria	12	0	0
Rechazada	2	0	0

Tabla 3. Registro de lectura de citología convencional y en base líquida

Registro lectura	Negativas	ASCUS	Total
Citología convencional	26	3	29
Citología base líquida	14	1	15

Tabla 4. Tiempo de citología convencional y en base líquida

Técnica	Toma*	Extensión*	Procesamiento*	Coloración*	Montaje*	Interpretación*	Total
Citología convencional	15	3	0	30	2	+/- 10	60
Citología base líquida	15	0	15	30	2	+/- 5	67

El tiempo se reporta en minutos y es aproximado.

Discusión

La experiencia de este estudio basado en extendidos citológicos con muestra compartida, realizando la citología convencional y después guardando la espátula de Ayre y el citocepillo en un vial que contenía 2 ml de líquido preservante y transportador de la muestra (*LucBase*), para realizar la técnica en base líquida; este análisis permitió evaluar la calidad de la muestra en cuanto a elementos epiteliales presentes y hallazgos diagnósticos.

De las 29 muestras de tipo convencional 19/29 (65,5%), presentaron células endocervicales y/o de la zona de transformación, en 10/29 (34,4%), estaban ausentes y no se observaron extendidos insatisfactorios o rechazados. De las 29 en base líquida se encontraron 1/29 (3,4%) con material endocervical y/o zona de transformación, 14/29 (48,2%) satisfactorias sin células endocervicales y/o de la zona de transformación. 12/29 (41,3%) fueron inadecuadas por escasa celularidad o por ser muy inflamatorias y no poderse analizar las células epiteliales y 2/29 (6,8%) se rechazaron por acelulares. También se apreció lisis del material por la solución preservante que interfería en la lectura, pues los detritus hemáticos estaban en el fondo de la preparación.

La mayoría de los artículos científicos publicados concluyen que la técnica en base líquida tiene un porcentaje similar a la citología convencional, otros como "Split-Sample Analysis of Discarded Cells from Liquid-Based Pap Smear Sampling Devices"¹⁸ en el que la muestra fue compartida, concluyen que la calidad de la muestra disminuyó. Esta primera experiencia con

base líquida en muestra compartida, revela que el mayor porcentaje de éxito con la convencional se explica por haberse realizado primero donde se encontraba la totalidad de las células recolectadas provenientes del cuello uterino, quedando una muestra poco representativa en la espátula de Ayre y en el citocepillo para el procesamiento por la técnica en base líquida.

En cuanto a la morfología no se halló diferencia entre las dos técnicas. La coloración de Papanicolaou fue buena en los dos procesos.

Respecto al hallazgo de atipia o detección de ASCUS, la convencional detectó tres casos mientras en base líquida fue uno. En la literatura revisada se evidencian dos nuevas tecnologías de apoyo diagnóstico disponibles en el mercado; *ThinPrep* y *SurePath*, aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), que permiten el incremento en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas y la reducción del número de extendidos convencionales insatisfactorios, recomendándose la verificación con colposcopia y biopsia si está indicado. Como desventaja para la citología en base líquida se anota la recolección inicial para el extendido convencional y el remanente para la base líquida. Por ello la transferencia de elementos diagnósticos es pobre, favoreciendo el método convencional.

Otra situación que favorece este hecho, es que el líquido fijador y preservante de *LucBase* no eliminó en su totalidad los elementos que alteran la visualización de las células, como son el moco y las células inflamatorias y hemáticas, puesto que la lisis de estos hizo parte del fondo de la preparación dando un aspecto sucio y

es posible que haya incidido en una menor adhesión de las células epiteliales al portaobjeto y por lo tanto una de las causas del desprendimiento del material epitelial. Por lo anterior, se crea la necesidad de nuevos estudios que utilicen otros medios existentes en el mercado como *ThinPrep* y *SurePath* con ventajas mostradas en la literatura mundial.^{6,9}

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos el bajo número total de muestras evaluadas y la falta de estudios referentes a la implementación y uso de la citología en base líquida utilizando *LucBase*.

Referencias

1. Albuja P. Reseña histórica de la citología. Ginecol. Obstetr.[serie en Internet] 2001 abr [citado 30 Sep 2011]; 47(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://sisbib.unms.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol_47n2/resena_histo.htm.
2. Ricci P, Perucca E, Koljanin J, Baeriswyl E. Citología de base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto. Rev Chil obstét ginecol. [serie en Internet] 2004 [citado 30 Sep 2011]; 69 (3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v69n3/art14.pdf>
3. Wright PK. Comparison of SurePath and ThinPred liquid-based cervical cytology using positive predictive value, atypical predictive value and total predictive value as performance indicators. Cytopathology. 2010; 21:374-78.
4. Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, Cas F, Ayivi J, Huynh B. Accuracy of Thin-Layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. Acta Cytol. 2001 Jul-Aug;45(4): 519-24.
5. Kenyon S, Sweeney BJ, Happel J, Marchilli GE, Weinstein B, Schneider D. Comparison of BD Surepath and ThinPred pap systems in the processing of mucus rich specimens. Cancer Cytopathol. 2010 Oct 25;118(5):244-9.
6. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology. Obstet Gynecol 2008; 111(1):167-77.
7. Taoka H, Yamamoto Y, Sakurai N, Fukuda M, Asakawa Y, Kurasaki A. Comparison of conventional and liquid-based cytology, and human papillomavirus testing using SurePath preparation in Japan. Hum Cell. 2010 Nov;23(4):126-33
8. Ricci P, Perucca E, Koljanin J, Baeriswyl E. Experiencia y manejo del purpura trombocitopenico idiopatico durante el embarazo. Rev. Chil. Obstet Ginecol. 2003;68(4):293-99.
9. Rinas AC, Mittman BW Jr, Le LV, Hartmann K, Cayless J, Singh HK. Split – Sample Analysis of Discarded Cells from Liquid – Based Pap Smear Sampling Devices. Acta Cytol. 2006 Jan-Feb;50(1):55-62.



SIMULACIÓN VIRTUAL CON TECNOLOGÍA HÁPTICA: ENTRENAMIENTO PARA LA CIRUGÍA DE RODILLA

Jesús Alberto Acosta Morón MD*, Edgar Alberto Muñoz Vargas MD**

Resumen

En cirugía de rodilla, ya sea artroscópica o abierta, se requiere una amplia curva de aprendizaje para garantizar excelentes resultados. Durante años han sido muchos los procesos utilizados desde la observación hasta los medios de realidad virtual. Presentamos un informe preliminar de nuestra experiencia con un sistema de simulación virtual basado en tecnología háptica, para el entrenamiento en los remplazos articulares de rodilla en el Hospital de San José de Bogotá DC. La incursión de la informática en la educación médica y la utilización de simuladores para el aprendizaje de procedimientos quirúrgicos son herramientas claves para las personas que se encuentran en formación. Aunque en la actualidad no hay un estudio con validez estadística para demostrar que este método es el mejor sistema de entrenamiento, en nuestra experiencia la realidad virtual y la tecnología háptica, entre muchos beneficios, facilitan la adquisición de habilidades comunicativas, clínicas y psicomotrices, disminuyen el tiempo necesario para el aprendizaje de habilidades y la experiencia adquirida es fácil transferirla a la realidad.

Palabras clave: háptica, artroscopia, entrenamiento.

VIRTUAL SIMULATION WITH HAPTIC TECHNOLOGY: A TRAINING METHOD FOR KNEE SURGERY

Abstract

A broad learning curve is required for knee surgery either conducted by arthroscopy or open surgery to ensure excellent results. During years, many processes have been used, from observation to virtual reality systems. A preliminary report on our experience with a virtual simulation system based on haptic technology to conduct training in knee joint replacement at Hospital de San José de Bogotá DC is herein presented. The incursion of computer systems in medical education and the use of simulators to learn surgical procedures are key tools for the trainees. Although, currently there is no study with statistical validity to demonstrate this method is the best training system, in our experience, virtual reality and haptic technology facilitate the acquisition of communicative, clinical and psychomotor skills, reduce the necessary time to learn skills and expertise acquired is easily transferred to reality.

Key words: haptic, arthroscopy, training.

Fecha recibido: julio 18 de 2011 - Fecha aceptado: agosto 19 de 2011

* Ortopedista, Residente de Cirugía Artroscópica y de Rodilla, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá DC. Colombia.

** Director del Programa de Artroscopia y Cirugía de Rodilla. Profesor Titular, Vicerrector Académico, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

Introducción

En cirugía ortopédica la artroscopia y la artroplastia de rodilla son operaciones estándar que tienen una técnica demandante y necesitan un aprendizaje paso a paso.¹ El entrenamiento necesario para realizar con eficiencia estos procedimientos requiere además de dedicación, una cuidadosa curva de aprendizaje, la cual desde el principio se basa en la observación y la reproducción del actuar realizado por el docente. La enseñanza debe orientarse no solo a adquirir la habilidad necesaria para la práctica, sino a evitar complicaciones y eventos adversos, como serían el daño iatrogénico del cartílago articular y la lesión de partes blandas en el caso de la cirugía artroscópica, o la mala orientación de los componentes protésicos y la creación de inestabilidades cuando nos referimos a los reemplazos articulares.²⁻¹⁰

Por otro lado, es importante anotar que el costo del entrenamiento es alto, como bien lo afirmaron Bridges y Diamond (1999), que solo para las cirugías artroscópicas ascendió a cerca de US\$48.000 en Estados Unidos.³⁻⁵ El entrenamiento con simuladores quirúrgicos ha ido adquiriendo importancia y popularidad pues estos equipos permiten repetir procesos que no ponen en riesgo la integridad física de los pacientes y sin duda mejoran la habilidad manual y estereoscópica.

El aprendizaje de estas cirugías en cadáveres es una buena opción, con la limitante de ser un método costoso que requiere una amplia infraestructura. Se ha determinado que esta práctica quita responsabilidad y genera pérdida de interés por parte del estudiante, razón por la cual en todos los casos se requiere complementar con modelos artificiales, así como observar videos de cirugías y otros programas de computación.^{4,5}

En febrero de 1996, la Academia Americana de Cirugía Ortopédica realizó un curso de instrucción sobre la necesidad de implementar la realidad virtual en el entrenamiento de cirugías de rodilla, dando origen al desarrollo de programas y herramientas con este fin, en diversas sociedades ortopédicas del mundo.⁵ Esto permite inferir que los métodos utilizados para el aprendizaje de las cirugías en la rodilla no habían sido los mejores, por lo que muchos autores han propuesto

que este proceso se debe realizar con realidad virtual, pues aseguran que capacita en forma adecuada para la realización de los procedimientos quirúrgicos en cualquier articulación.⁶⁻¹⁰ El desarrollo de esta tecnología va de la mano con la formulación de nuevas técnicas que permitan tener una interacción completa con el medio virtual, creando una retroalimentación que lleve a un ambiente lo más cercano posible a la articulación estudiada.

Desarrollo del equipo

La primera generación se componía de un miembro inferior con la réplica de una rodilla que permitía movimientos de flexoextensión, más no así de varo y valgo, limitando el aprendizaje de aquellos procedimientos en donde eran necesarios, como la reparación de cuernos meniscales posteriores (tanto mediales como laterales) y además no se podía evaluar el balance ligamentario al simular artroplastias tricompartmentales. Esta deficiencia se incrementaba aún más cuando en estos modelos tampoco se podía realizar rotación interna y externa de la tibia, limitando el entrenamiento de patologías relacionadas con inestabilidades rotacionales. Hoy en día estos inconvenientes han sido resueltos gracias al modelamiento con elementos finitos, los cuales han permitido crear estructuras virtuales con una gran propiedad de realismo e inmersión.⁵⁻¹¹

En el desarrollo de estas herramientas es donde surge la tecnología *háptica*, pilar fundamental de nuestro sistema de entrenamiento. El uso de estos elementos virtuales fue registrado en 1997 cuando Gidson⁶ presentó un sistema de simulación para artroscopia de rodilla usando una representación volumétrica y retroalimentación *háptica*. Este último término se refiere a la información táctil que recibe el aprendiz en un momento real al entrar en interacción con la simulación del procedimiento, con lo cual incrementa las propiedades de simulación con la realidad y, por supuesto, de enseñanza con estos dispositivos. La mayor parte de esta tecnología se desarrolló al principio para el aprendizaje de cirugías artroscópicas y posee propiedades similares con respecto a la utilización de la cámara artroscópica y sus diferentes lentes, además

de que en gran medida se ha mejorado la interacción con la anatomía real, gracias a la deformación de los tejidos dada mediante una realidad gráfica.^{5,6-11} En Colombia, la Universidad de los Andes ha implementado este tipo de tecnología para simular procedimientos artroscópicos, con un dispositivo *háptico* que toma como imágenes de información las obtenidas en resonancias magnéticas.¹²

Desarrollo del programa

En el comienzo, para poder brindar realismo al proceso de entrenamiento se usaron prototipos anatómicos con secciones de 1 mm. Las primeras imágenes fueron tomadas de *National Library of Medicine's Visible Human Dataset*, las cuales tenían insuficiente resolución. Las bases de datos actuales disponen de diferentes imágenes de origen radiológico, dependiendo del objetivo del entrenamiento. Para los procedimientos artroscópicos se prefiere alimentar el programa con imágenes de resonancia magnética, mientras que para la artroplastia se toman formatos provenientes de bibliotecas médicas, con la posibilidad de realizar reconstrucción tridimensional en modelos óseos con *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*, que pueden ser radiografías, tomografías axiales computarizadas u ortorradiografías, imágenes que son sometidas a modificaciones con mapas de texturas, representación volumétrica y retroalimentación *háptica*, logrando reproducir la anatomía con una realidad exacta y se trasladan a modelos en 3D, que serán el objetivo sobre el cual se realizará la actividad.¹³

Como resultado del trabajo conjunto entre el Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica de la Universidad Nacional de Colombia y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Hospital de San José), se creó un proyecto para el desarrollo de una herramienta virtual con tecnología *háptica*, para el aprendizaje de cirugías de reemplazo articular de rodilla. El enfoque inicial ha sido desarrollar un programa con apoyo docente, que le permita simular al residente este procedimiento, mientras se evalúa el progreso de su curva de aprendizaje.

La herramienta permitirá hacer cortes sobre modelos óseos en imagen 3D, similares a los que se realizan en el reemplazo de rodilla; también ofrecerá la oportunidad de elegir el tamaño de los componentes protésicos y su correcta alineación articular. Además posee ayudas educativas que mejorarán la relación docente-alumno, permitiendo que el aprendizaje se haga de una manera integral.

Los objetivos específicos de este proyecto se resumen de la siguiente manera:

- Desarrollar para la docencia de los procedimientos de reemplazos totales de rodilla, la herramienta virtual 3D.
- Caracterizar la curva de aprendizaje con y sin el uso de la herramienta propuesta.
- Explorar entre la población de residentes el impacto de este tipo de entrenador médico.

Para lograr estos objetivos, se creó esta metodología:

Herramienta docente:

- Visualización de imágenes radiográficas en formatos *DICOM*, en planos anatómicos diferentes.
- Posibilidad de cortes sobre estas imágenes, similares a los que se realizan en la artroplastia de rodilla (**Figura 1**).
- Reconstrucción de tejidos específicos con visualización tridimensional.
- Moldeamiento virtual de herramientas y prótesis.
- Análisis del punto de contacto entre prótesis y hueso.
- Herramienta de administración de aprendizaje y evaluación según el nivel del alumno.

Curva de aprendizaje:

- Realizar sesiones de entrenamiento con los residentes.

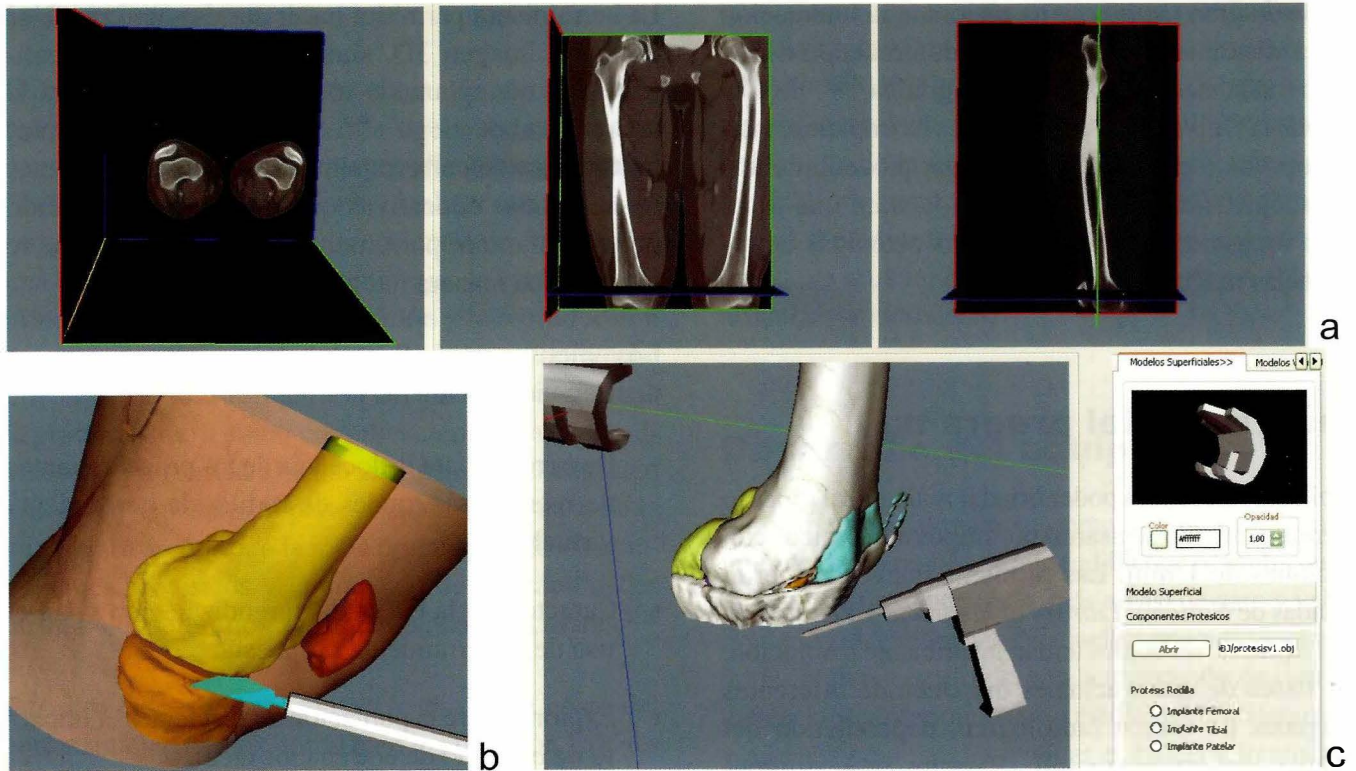


Figura 1. Herramientas del entrenador: a) visualización y procesamiento de imágenes médicas, b) reconstrucción de modelos 3D y c) integración con modelos de prótesis.

- Desarrollar evaluaciones periódicas que permitan conocer el avance del aprendizaje.
- Cuantificar la curva de aprendizaje.

Herramienta háptica:

- Realimentación de fuerzas en la exploración mediante la *interfaz háptica Phantom Omni® de SenSable Inc.* (Figura 2).
- Desarrollo de simulación de cortes e interacción con eliminación de partículas y representación de fuerzas en función de las superficies que entran en contacto.

El desarrollo de la herramienta docente y del modelo háptico utilizado en este proyecto se debe a un proyecto de investigación de la Universidad Nacional de Colombia titulado *Modelado de tejidos blandos en un simulador háptico para entrenamiento de operaciones en remplazos totales de cadera y de rodilla*. Logradas

estas herramientas, se desarrollaron las fases de integración, pruebas preliminares, navegación virtual y ajuste de evaluación a residentes y cirujanos de rodilla.

La realidad virtual y la construcción de simuladores para las cirugías articulares es una nueva fuente de aprendizaje para quienes se encuentran en entrenamiento. En la actualidad no hay estudios con significativa validez estadística que demuestren que la aplicación de esta metodología brinda mejores resultados que los actuales métodos de aprendizaje, en especial en países en vía de desarrollo.

Nuestra experiencia con este tipo de tecnología se inició en 2010 mediante la familiarización con estos equipos. Una vez comprendido el funcionamiento de la herramienta, se hicieron las primeras actividades correspondientes a cirugías artroscópicas en modelos de rodillas encaminadas a orientación, ubicación en el plano espacial y triangulación intraarticular. Además, se desarrolló el programa para nuestro proyecto final,

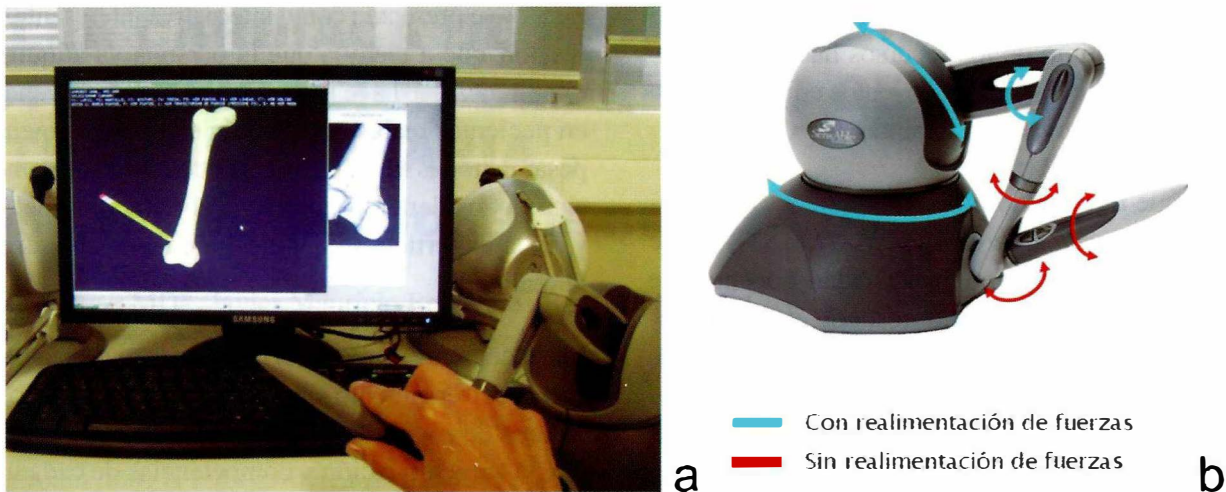


Figura 2. Sistema háptico. a) exploración virtual. b) interfaz Phantom Omni®.

que está centrado en la simulación con realidad *háptica* para realizar replazos articulares de rodilla, por lo que podremos expresar nuestra experiencia preliminar con esta herramienta.

Uno de los primeros beneficios con estos simuladores es el reconocimiento de la anatomía, lo cual es indispensable para realizar en forma adecuada cualquier tipo de cirugía. Los procedimientos quirúrgicos, para tener un resultado más preciso y predecible, requieren constancia, repetición y automatización. Pensamos que estos requisitos se pueden aplicar en la práctica quirúrgica cuando haya familiarización con los procedimientos practicados en el simulador.

El contacto físico inicial con los equipos de simulación se realiza de manera similar a la exposición que tenemos con los videojuegos, constituidos por una interfase en un monitor, en el que se elige el tipo de actividad a realizar y el sistema nos informa nuestra progresión en cada uno de los procesos evaluados por el programa. Un reporte del Instituto de Tecnología Médica Avanzada y del Centro Médico Israelí de Nueva York, concluyó que los cirujanos que habían estado en contacto con videojuegos presentaron mejores resultados (40%) al momento de hacer suturas laparoscópicas en simuladores, que quienes nunca lo habían hecho.¹⁴

La progresión en el aprendizaje es posible gracias a los objetivos, que a medida que el estudiante los va alcan-

zando, se van incrementando en complejidad en forma automática, para seguir con ejercicios cada vez más laboriosos y que requieren mayor habilidad y destreza.

En el momento de pasar de procedimientos simulados a cirugías reales, se percibe que hay una mayor familiaridad con el instrumental utilizado y se activa el mapa mental conceptual de la técnica quirúrgica mejorando el sentido estereoscópico. Además se adquiere confianza, estar atento a los pasos a seguir en una cirugía que requiere mayor delicadeza y concentración y, a medida que se incrementan las horas de entrenamiento, se nota una disminución en el tiempo operatorio y se corrigen o evitan pasos innecesarios. Por estas razones pensamos que la simulación en la cirugía de la rodilla tiene una gran aplicación docente.

Sabemos que las ayudantías quirúrgicas y las cirugías supervisadas por expertos son posibles hoy en todos los centros de entrenamiento de nuestro país, mientras que el uso de simuladores no se ha generalizado en nuestras Facultades de Medicina, debido a que son menos accesibles, requieren infraestructura compleja y aún no ofrecen una buena relación costo/beneficio.

Con la inclusión de la informática en la renovación de la educación médica, el entrenamiento con simuladores junto con el aprendizaje por medio de portales interactivos en internet, constituyen piezas clave para lograr rapidez y eficacia en las curvas de aprendizaje. Son mé-

todos éticos y seguros para los pacientes. La necesidad de un manejo óptimo de los recursos hace imprescindible su incorporación en los proyectos educacionales, como elemento innovador y garantía de éxito.

Tanto es, que ha surgido un nuevo concepto: *Educación Médica Basada en la Simulación (EMBS)*, que se puede definir como cualquier actividad docente que utilice la ayuda de los simuladores, con el fin de estimular y favorecer el aprendizaje, creando en lo posible un escenario clínico. La *EMBS* facilita al profesional la adquisición de habilidades comunicativas, clínicas y psicomotrices.

Otras ventajas educativas en el entrenamiento basado en simulación son las siguientes:

- Disminuye el tiempo necesario para el aprendizaje de habilidades.
- Es una formación guiada por el error, que permite llegar hasta las últimas consecuencias, sin ninguna repercusión real.
- Es personalizado, es decir, de acuerdo con las habilidades del que aprende, según su ritmo y rendimiento.
- La experiencia adquirida con este método es fácil de transferir a la realidad.

Es muy probable que en el futuro cada programa académico de ortopedia y traumatología exija al residente un contacto inicial con sistemas de entrenamiento, antes del primer abordaje quirúrgico en un paciente real en la sala de cirugía. Las unidades de entrenamiento con simulación se incorporarán a los hospitales y demás centros de salud. Se dejará de ver en las instituciones universitarias al paciente como un elemento de enseñanza, permitirá el ahorro de recursos (al acortar la duración del procedimiento), disminuirá el mal uso del instrumental y, por otro lado, habrá una posible reducción de demandas por mala praxis e inexperiencia.

Los simuladores y la tecnología *háptica*, según nuestros resultados, son excelentes herramientas que permiten el entrenamiento de determinadas maniobras propias del transcurrir de una cirugía y en estos mo-

mentos se presentan como alternativa interesante. Cabe resaltar que a medida que la persona va adquiriendo experiencia, se hace necesario realizar intervenciones en pacientes reales, ya que aún en estos momentos, a pesar de todas las herramientas de que disponemos, se sigue considerando que la prueba máxima del saber y de la experticia se demuestra cuando se enfrenta a la realidad.

Más adelante estaremos brindando la experiencia final con el entrenamiento simulado de los reemplazos articulares de rodilla en el Hospital de San José, al igual que la caracterización y competencias de cada uno de los miembros de los diferentes niveles del servicio que intervienen en la cirugía artroscópica y de rodilla.

Referencias

1. Miller WE. Learning arthroscopy. *South Med J*. 1985; 78(8): 935-37.
2. Sherman KP, Ward JW, Wills DP, Mohsen AM. A portable virtual environment knee arthroscopy training system with objective scoring. *Stud Health Technol Inform*. 1999; 62: 335-36.
3. Bridges M, Diamond DL. The financial impact of teaching surgical residents in the operating room. *Am. J Surg*. 1999; 177(1): 28-32.
4. Meyer RD, Tamarapalli JR, Lemons JE. Arthroscopy training using a "black box" technique. *Arthroscopy*. 1993; 9(3): 338-40.
5. Cannon WD, Eckhoff DG, Garrett WE Jr., Hunter RE, Sweeney HJ. Report of a group developing a virtual reality simulator for arthroscopic surgery of the knee joint. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jan; 442:21-9.
6. Gibson S, Samosky J, Mor A, Fyock C, Grimson E, Kanade T, et al. Simulating arthroscopic knee surgery using volumetric object representations, real-time volume rendering and haptic feedback. *Lect Notes Comput S*. 1997; 1205(1): 369-78.
7. Heng P-A, Cheng CY, Wong TT, Xu Y, Chui YP, Chan KM, Tso SK. A Virtual-Reality training system for knee arthroscopy surgery. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2004; 8(2): 217-227.
8. Mabrey J, Gillogly S, Kasser J, Sweeney HJ, Zarins B, Melvis H, et al. Virtual reality simulation of arthroscopy of the knee. *Arthroscopy*. 2002 Jul-Aug; 18(6):E28.
9. Ward JW, Willis DPM, Sherman KP, Mohsen AMMA. The development of an arthroscopic surgical simulator with haptic feedback. *Future Gener Comp Syst*. 1998; 14(3-4): 243-51.
10. McCarthy AD, Moody L, Waterworth AR, Bickerstaff DR. Passive haptics in a knee arthroscopy simulator Is It Valid for Core Skills Training? *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jan; 442:13-20.
11. Pinto ML, Sabater JM, Sofrony J, Badesa J, Rodriguez J, Garcia N. Haptic simulator for training of total knee replacement. In: *Biomedical robotics and biomechatronics (BioRob)*. 3rd ed. Tokyo: IEEE; 2010. p 221-26.
12. Herrera O, Espitia R, Zared G, Figueroa P, Torres J, García A. Desarrollo de un sistema de entrenamiento médico para artroscopia de rodilla. *Rev. Col. Or. Tra*. 2008 sep; 22(3): 172-77.
13. Ding H, Liang T, Wang G, Liu W. Virtual Total Knee Replacement system based on VTK. In: *Proceedings of the 23th International Conference on Biomedical Engineering*; 2008; Singapore : Springer; 2009. p. 1028-1031.
14. Morris BR. Pre-op warm-up: a few videogames. *New York Times*. 2004 Feb 26; sect G: 4.

FALLA CARDÍACA DESCOMPENSADA: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA HOSPITAL DE SAN JOSÉ DE BOGOTÁ DC.

Cristina Henao MD*, Javier Mauricio Benavides B. MD*, Walter Chaves MD**, Juan José Diaztagle MD***, John Sprokel MD***, José Ignacio Hernández MD****

Resumen

Introducción: la falla cardíaca es una de las principales causas de consulta en urgencias y de mortalidad intrahospitalaria. **Objetivo:** describir el riesgo de esta última mediante dos instrumentos, a quienes ingresaron con falla cardíaca descompensada al servicio de medicina interna del Hospital de San José de Bogotá DC. **Métodos:** se reclutaron 155 pacientes entre marzo de 2010 y febrero de 2011, aplicando el score de riesgo GWTG-HF y el nomograma de predicción de riesgo del estudio OPTIMIZE, describiendo variables clínicas y demográficas. Se reporta la mortalidad esperada y la observada. **Resultados:** la edad promedio fue 72.5 (DE 12.1) años. Se documentó muerte intrahospitalaria en 7,7% (n 12). Para la estratificación de riesgo se incluyeron 146 casos. El 64,3% se clasificó en riesgo de 1 a 5% por la herramienta de la AHA y 50,7% utilizando el nomograma OPTIMIZE HF. Más de la mitad de los fallecidos tenían bajo riesgo (1% a 5%). No se encontró concordancia entre los métodos (Lin 0.07). Entre los fallecidos los niveles de pro BNP mayores de 12.500 pg/ml y la arritmia al ingreso fueron reportados con frecuencia. Estas variables no son tenidas en cuenta por los instrumentos utilizados. **Conclusión:** el uso de índices de riesgo para muerte intrahospitalaria puede ser una herramienta útil, pero se requieren otros estudios para aplicarlos en nuestra población.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, mortalidad, factores de riesgo.

Abreviaturas: FC, falla cardíaca; MIH, mortalidad intrahospitalaria.

RISK STRATIFICATION FOR IN-HOSPITAL MORTALITY IN ACUTELY DECOMPENSATED HEART FAILURE

Abstract

Introduction: heart failure is one of the main reasons for consultation to the emergency room and of in-hospital mortality. **Objective:** to describe the risk of the latter by means of applying two instruments to patients who were hospitalized with acute decompensated heart failure at the internal medicine service at Hospital de San José de Bogotá DC. **Methods:** 155 patients were recruited between March 2010 and February 2011, applying the GWTG-HF risk score and the OPTIMIZE Study Risk-Prediction Nomogram, describing clinical and demographic variables. The expected and observed mortality is reported. **Results:** patients had an average age of 72.5 (SD 12.1) years. In-hospital mortality was documented in 7.7 % (n 12). Risk stratification was performed in 146 cases. 64.3% were classified within risk 1 to 5% by means of the AHA tool and 50.7% using the OPTIMIZE HF Nomogram. More than half of the demised patients had a low risk (1% to 15%). No concordance between methods was found (Lin 0.07). Pro BNP levels greater than 12.500 pg/ml and arrhythmia at the moment of admission were frequently reported among the group of deceased patients. These variables are not considered by the instruments that were used. **Conclusions:** the use of risk rates for in-hospital mortality may be a useful tool. Nevertheless, other studies are required in order to apply them on our population.

Key words: heart failure, mortality, risk factors.

Fecha recibido: junio 16 de 2011 - Fecha aceptado: agosto 8 de 2011

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

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

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

**** Especialista en Medicina Interna y Cardiología. Profesor Emérito, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC.

Introducción

La falla cardíaca es una de las enfermedades más prevalentes en la población adulta. Datos de Estados Unidos estiman una incidencia de 10 por 1.000 habitantes mayores de 65 años.¹ En Colombia las estadísticas acerca de prevalencia son escasas; sin embargo, la tasa de mortalidad por FC es de 9.3 por 100.000 habitantes.² La FC descompensada es una causa frecuente de consulta en urgencias y hospitalización en los servicios de medicina interna.

Se ha asociado con una alta tasa de mortalidad tanto intrahospitalaria como en los meses posteriores al alta. En el estudio Framingham el 50% de los pacientes diagnosticados con FC murieron dentro de los siguientes cinco años posteriores al diagnóstico.³ La MIH varía desde el 2,3% en pacientes reclutados en ensayos clínicos, hasta 19% en series de hospitales de referencia.⁴ En nuestra institución se realizó un estudio retrospectivo durante el 2007 y 2008, en el cual se analizaron 129 pacientes con FC, que reportó MIH de 4,2%.⁵ La FC descompensada se encuentra entre las primeras seis causas de hospitalización por el servicio de medicina interna.

Se han descrito diversas variables asociadas con mortalidad, entre ellas están: edad, frecuencia cardíaca, tensión arterial, concentración de sodio sérico, nitrógeno ureico, creatinina, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y clase funcional⁶⁻¹⁰, que han generado modelos predictivos de riesgo con el objeto de mejorar el enfoque terapéutico de aquellos factores que influyen en la MIH. Se han propuesto diferentes herramientas de medición de riesgo como la escala GWTG-HF de la *American Heart Association (AHA)*¹¹, el modelo de predicción de supervivencia de *Seattle*¹² y el nomograma de predicción de riesgo⁸; sin embargo, estas herramientas no suelen utilizarse en nuestro medio.

El objetivo de este análisis es evaluar el riesgo de MIH utilizando la escala GWTG-HF y el nomograma de predicción de riesgo del estudio OPTIMIZE, en pacientes que ingresan con diagnóstico de FC descompensada al servicio de medicina interna del Hospital

de San José de Bogotá DC. El objetivo secundario es describir la concordancia entre las escalas.

Métodos

Diseño: a todos los pacientes reclutados entre marzo de 2010 y febrero de 2011 se les aplicó la escala de riesgo GWTG-HF y el nomograma de predicción de riesgo del estudio OPTIMIZE. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el servicio de medicina interna con diagnóstico de FC descompensada según los criterios de Framingham. El diagnóstico se realizó con al menos un criterio mayor y dos menores. Son criterios mayores: disnea (paroxística nocturna, ortopnea), ingurgitación yugular, estertores, cardiomegalia (aumento del índice cardiotorácico mayor de 0.5 en la placa de tórax PA), edema pulmonar, galope por tercer ruido, presión venosa central mayor de 16 cm de H₂O y reflujo hepatoyugular. Son criterios menores: tos nocturna, derrame pleural, edema bilateral de miembros inferiores, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, taquicardia (frecuencia cardíaca > 120 latidos/minuto) y pérdida de más de 4.5 kg de peso tras cinco días de tratamiento.

Se excluyeron los pacientes con concurrencia de descompensación aguda de diabetes mellitus, urgencia dialítica, cirrosis hepática CHILD C/C o insuficiencia hepática aguda, síndrome nefrótico, choque hipovolémico o séptico de cualquier origen y patología neoplásica terminal.

Para el estudio se describieron las variables demográficas y las clínicas: clase funcional de base (últimos 3 meses), clase funcional de ingreso según clasificación de *New York Heart Association*,¹³ comorbilidades, antecedentes farmacológicos (medicamentos administrados en el último mes previo al ingreso) y signos vitales.

Al ingreso se hicieron mediciones de nitrógeno ureico, creatinina y sodio séricos, y hemoglobina, procesadas con técnica de química seca *VITROS 250*. Se definió hiponatremia como sodio menor de 135 mEq/l y anemia con hemoglobina menor o igual a 10.7 g/dl en

mujeres y 11.7 g/dl en hombres (nivel de hemoglobina ajustada a 2.600 metros de altura según criterios de la OMS).¹⁴ El propéptido natriurético tipo B (pro BNP) y la troponina I se midieron dentro de las primeras 24 horas de reclutamiento y fueron procesadas en *VITROS 250* con técnica de quimioluminiscencia inmunométrica.

A todos los pacientes se les realizó electrocardiograma de doce derivaciones y ecocardiograma transtorácico con equipo *SONOX 5500*, excepto cuando en la historia del paciente se documentara reporte ecocardiográfico los tres meses previos.

Se aplicó la escala GWRG-HF de la *American Heart Association (AHA)*,¹¹ que propone siete variables: edad, tensión arterial sistólica, nitrógeno ureico y sodio séricos, frecuencia cardíaca, antecedente de EPOC y raza negra; la sumatoria de puntajes otorgados a cada variable establece un puntaje en el rango de 0 a 100, el cual se extrapola a la probabilidad de MIH. Se determina una relación directamente proporcional entre puntaje y probabilidad de muerte, es decir, a mayor puntaje mayor probabilidad de MIH. La herramienta se encuentra disponible en (<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3027533>). Se compararon los resultados con el monograma de predicción de riesgo⁸, generando de un modelo multivariado realizado con la población del registro OPTIMIZE-HF basado en siete variables: edad, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, sodio sérico, creatinina, causa primaria del ingreso y presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, definida como fracción de eyección menor de 40%, se asigna a cada variable descrita un puntaje y la sumatoria de éstos se introduce al nomograma disponible en www.optimize-hf.org estadificando la probabilidad de muerte de cada paciente.

Análisis estadístico: se realizó uno descriptivo de las variables cuantitativas a través de medidas de tendencia central y dispersión; las variables cualitativas se

describen por medio de proporciones. El análisis de los datos se realizó con el programa *STATA 10®*. La concordancia entre los métodos se evaluó utilizando el índice de correlación concordancia de Lin.

El porcentaje de datos no registrados se reporta a continuación: sodio sérico en cuatro (2,6%), nitrógeno ureico en tres (1,9%), creatinina sérica en uno (0,6%) y la fracción de eyección en cinco (3,2%) pacientes. Solo se tuvieron en cuenta para este análisis aquellos con registro completo de las variables evaluadas con las dos herramientas de medición de riesgo. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José de Bogotá DC.

Resultados

Se tuvieron en cuenta para análisis de los parámetros basales 155 pacientes y se aplicó el puntaje de las escalas a 146 (**Figura 1**). Las características de los pacientes se presentan en la **Tabla 1**. El promedio de edad fue 72.5 (DE 12.1) años, con mayor proporción entre 70 y 89 años. La razón hombre/mujer fue 1.1: 1. Al ingreso el 60% se encontraba en clase funcional NYHA IV. Las comorbilidades identificadas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial, EPOC y diabetes, 78%, 48% y 25%. El 54,2% refería antecedente de falla cardíaca y el 18,7% reportó antecedente de enfermedad coronaria. En cuanto a los laboratorios de ingreso, 38,3% tenía creatinina sérica mayor o igual a 1.2 mg/dl. La prevalencia de anemia fue de 20% y la proporción de pacientes con hiponatremia 27,7%. Los marcadores de disfunción miocárdica mostraron troponina I positiva en 27,3% y el 96% registró pro-BNP en rango diagnóstico para falla cardíaca. La fibrilación auricular fue la arritmia más frecuente, identificada en el 25,8%. La fracción de eyección se encontró por debajo de 40% en 35,3% de los pacientes.

Tabla I. Características basales de la población

	Total n = 155 (%)			Total n = 155 (%)	
Edad años, promedio (DE)	72.5	12.1	Paraclínicos de ingreso		
Mínima, máxima	33	94	Creatinina \geq 1.2 mg/dl, n (%)	59	(38.3)
Categorías de edad, n (%)			Nitrógeno uréico mg/dl, promedio (DE)	27.8	(13.9)
menores 50 años	9	(5.8)	Hemoglobina g/dl, promedio (DE)	13.8	(2.9)
50-59 años	11	(7.1)	Anemia, n (%) ‡	31	(20.0)
60-69 años	36	(23.2)	Sodio sérico mmol/l, promedio (DE)	137.9	(6.3)
70- 79 años	47	(30.3)	Hiponatremia (< 135 mEq/l), n (%)	43	(27.7)
80-89 años	47	(30.3)	Péptido natriurético pg/ml, mediana (RIQ) §	4100	(1.560-12.500)
90-99 años	5	(3.2)	Troponina I ng/ml, mediana (RIQ) ¶	0.05	(0.03-0.13)
Género masculino, n(%)	81	(52.2)	Troponina I > 0.12 ng/ml, n (%)	38	(27.3)
Clase funcional de base, n (%)*			Electrocardiograma		
I	26	(16.8)	Fibrilación auricular	38	(24.5)
II	82	(52.9)	Flutter auricular	5	(3.2)
III	42	(27.1)	Taquicardia supraventricular	1	(0.6)
IV	5	(3.2)	Taquicardia/fibrilación ventricular	0	
Clase funcional de ingreso, n (%)			Marcapasos / CDI	4	(2.5)
II	10	(6.4)	Ecocardiograma		
III	52	(33.5)	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo %, promedio (DE)**	42.1	(13.6)
IV	93	(60.0)	FEVI < 40%, n (%)	53	(35.3)
Comorbilidades, n (%)			Presión sistólica de arteria pulmonar mm Hg, (DE) ††	56.8	(18.3)
Hipertensión arterial	121	(78.0)	Hipertensión pulmonar	130	(86.6)
EPOC	75	(48.4)	Leve (35 - 45 mmHg)	27	(20.7)
Enfermedad coronaria	29	(18.7)	Moderada (46-60 mmHg)	54	(41.5)
Diabetes mellitus tipo 2	39	(25.1)	Severa (> 60 mmHg)	49	(37.6)
Insuficiencia renal crónica†	20	(12.9)	Días de estancia hospitalaria, mediana (RIQ)	8	(4 - 10)
Cirrosis hepática	2	(1.3)	Desencadenantes de falla cardíaca, n (%)		
Sangrado digestivo	3	(1.9)	Evento coronario agudo	5	(3.2)
Arritmia no clasificada	34	(21.9)	Patología infecciosa	17	(10.9)
Enfermedad cerebrovascular	7	(4.5)	Patología quirúrgica	9	(5.8)
Enfermedad de Chagas	2	(1.3)	Trauma	1	(0.6)
Antecedente previo de falla cardíaca, n (%)	84	(54.2)	Evento trombotico	5	(3.2)
Signos vitales al ingreso					
Tensión arterial sistólica mm Hg, promedio (DE)	135.4	(29.2)			
Tensión arterial diastólica mm Hg, promedio (DE)	78.1	(17.1)			
Tensión arterial media mm Hg, promedio (DE)	97.2	(19.3)			
Frecuencia respiratoria por minuto promedio (DE)	21.2	(5.5)			
Frecuencia cardíaca, latidos por minuto (DE)	88.8	(25.2)			

* Clase funcional referida en los tres meses previos al ingreso, clasificación NYHA. † Insuficiencia renal crónica clasificación KDOQI TFG \leq 60 ml/mn. ‡ Anemia definida según OMS para hombres < 11,7 g /dl, para mujeres < 10,7 g /dl. § Datos disponibles para 141 pacientes. ¶ Datos disponibles para 139 pacientes. ** Datos disponibles para 150 pacientes. †† Hipertensión pulmonar definida como PSAP en reposo > 35 mm Hg (Rev. Esp. Cardiol. 2005;58:523-66) ‡‡ Datos disponibles para 148 pacientes.

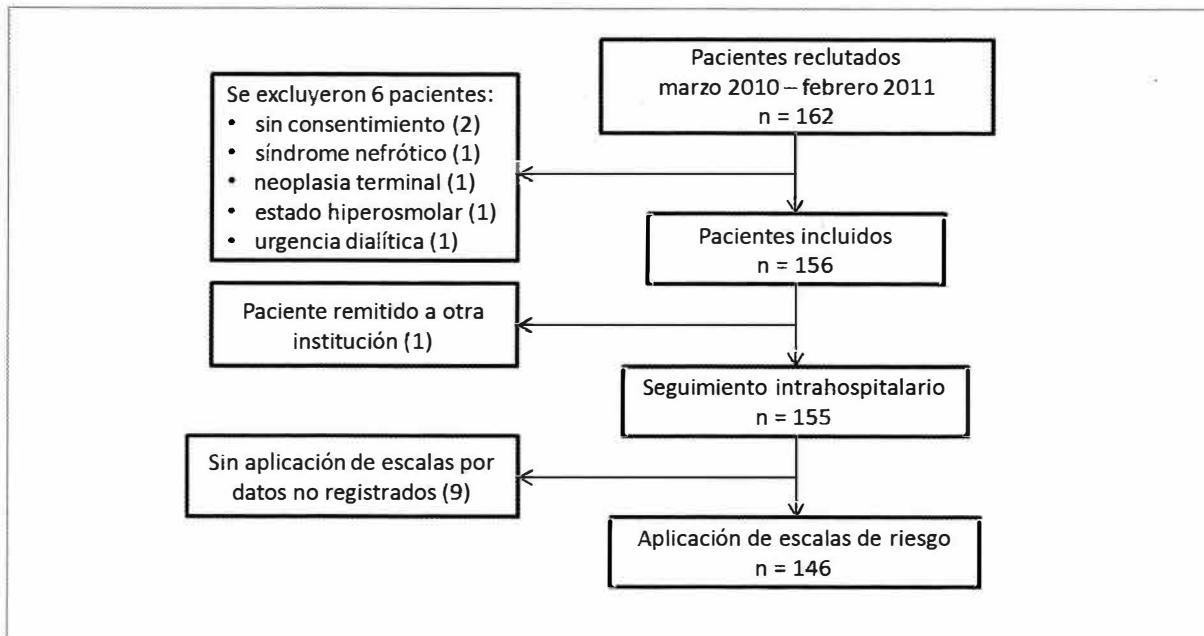


Figura 1. Flujograma de reclutamiento y seguimiento de pacientes.

Al realizar la estratificación de riesgo de muerte intrahospitalaria se encontró riesgo de uno a 10% en el 69% por criterios AHA, GWTG-HF y 63% utilizando el nomograma OPTIMIZE HF. Ningún instrumento registró riesgo superior al 30% (**Tabla 2**). En nuestra serie la mayoría de fallecidos tenía puntaje de riesgo de muerte entre el 5% y 10%. La **Figura 2** representa los límites de concordancia de Blant y Altman para los instrumentos de medición de riesgo. No se encontró concordancia entre los métodos (Lin 0.07). El promedio de las diferencias entre los dos puntajes fue 5,9% con límites de confianza (-17.9 - 29.7).

Se documentó muerte intrahospitalaria en 7,7% (n 12). Entre los fallecidos una tercera parte ingresó por causas diferentes a falla cardíaca, la mitad tenía rango de edad entre 70-79 años. Se registró taquicardia en tres cuartas partes de esta población. Dos terceras partes se presentaron con elevación de azoados (creatinina >1,2 mg/ml), al ingreso la mitad de los pacientes presentó niveles de pro BNP mayores a 12.500 pg/ml, con troponina I positiva en una tercera parte de pacientes, sin documentar en ellos la presencia de infarto agudo de miocardio. Más de la mitad de los fallecidos registró arritmia al ingreso (**Tabla 2**).

Por criterios AHA GWTG-HF, tres cuartas partes de los pacientes fallecidos habían sido clasificados con riesgo de MIH del 1% al 5%. En contraste, en la estratificación de riesgo con el nomograma OPTIMIZE la mitad de los fallecidos habían sido clasificados con riesgo entre 1% y 5% (**Tabla 3**).

Discusión

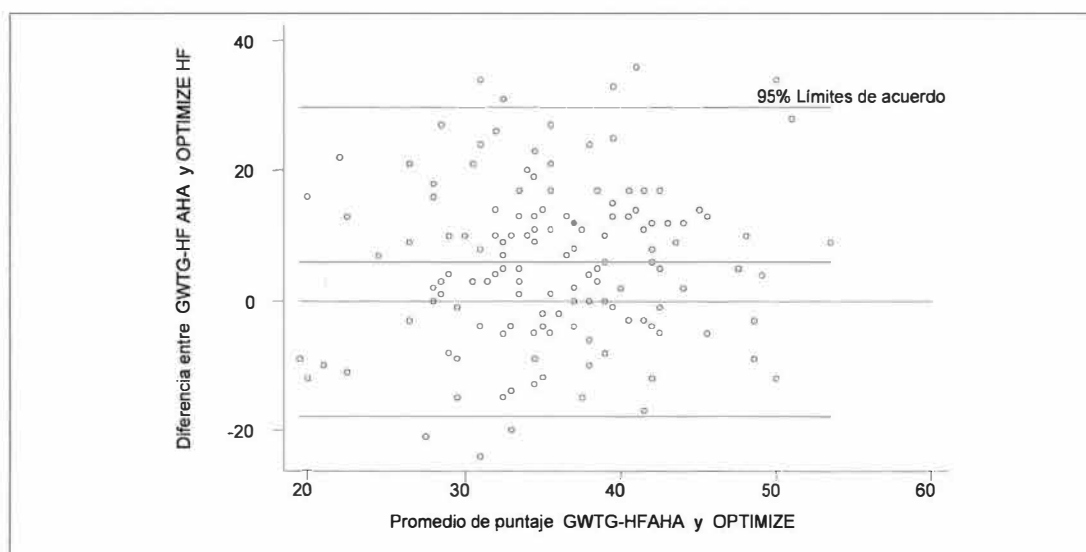
En diferentes estudios se han identificado numerosas variables que se asocian con aumento de la MIH en falla cardíaca descompensada, permitiendo el desarrollo de modelos para la estratificación de riesgo.^{7, 15} Sin embargo, a pesar del aumento dramático de la carga a los sistemas de salud, el uso de estas herramientas durante la admisión a urgencias no está bien establecido.^{8, 16}

Aunque, se ha documentado que la MIH varía desde 3,8% hasta 23%,^{6, 8, 11} al realizar el cálculo con dos herramientas diferentes encontramos que el riesgo de esta eventualidad fue menor de 10% para la mayoría de nuestra población. Sin embargo, la mortalidad observada fue elevada (7,7%), como se observa en el estudio de García y cols. de la Fundación Cardiovas-

Tabla 2. Características de la población fallecida

	Mortalidad intrahospitalaria n = 12 (7,7%)	
Edad años, promedio (DE)	74.5	(11.5)
50 - 59 años, n	1	
60 - 69 años, n	2	
70 - 79 años, n	6	
80 - 89 años, n	1	
90 - 99 años, n	2	
Comorbilidades de ingreso, n		
EPOC	5	
Insuficiencia renal crónica	5	
Signos vitales de ingreso, mediana (RIQ)		
Tensión arterial sistólica mm Hg	121	(102 - 142)
Frecuencia cardíaca latidos/minuto	100	(87.5 - 113)
Taquicardia (frecuencia cardíaca \geq 90), n	9	
Paraclínicos de ingreso		
Creatinina mg/dl, mediana (RIQ)	1.45	(0.85 - 1.6)
Creatinina \geq 1.2 mg/ml, n	8	
Nitrógeno ureico, mediana (RIQ)	37	(27 - 50)
Sodio sérico mmol/L, promedio (DE)	134.5	(7.5)
Hiponatremia (sodio $<$ 135 mmol/L)	4	
pro BNP pg/ml, mediana (RIQ)	19900	(3170 - 24200)
Troponina ng/ml, mediana (RIQ)	0.8	(0.05 - 0.12)
Troponina \geq 0.12 ng/ml, n	4	
Electrocardiograma		
Arritmia, n *	7	
Ecocardiograma		
Fracción de eyección del VI menor de 40 %, n	6	
Hipertensión pulmonar, n †	11	
Causa de ingreso		
Falla cardíaca	9	
Otra causa ‡	3	

* Incluye fibrilación auricular, flutter auricular y taquicardia supraventricular. † Definida como PSAP en reposo $>$ 35 mm Hg (Rev. Esp. Cardiol. 2005;58:523-66). ‡ Otras causas de ingreso: un paciente por colecistitis y dos por enfermedad cerebrovascular.

**Figura 2.** Límites de concordancia de Blant y Altman entre el puntaje GWTG-HFAHA y OPTIMIZE.

cular del Oriente Colombiano en Bucaramanga, que reportó 9,3%¹⁷, sugiriendo que se deben considerar variables diferentes a los predictores evaluados. Se sugiere valorar la asociación de marcadores de disfunción miocárdica y la adherencia a protocolos y guías de manejo aplicados en los centros de atención hospitalaria, pero esto sobrepasa los alcances de nuestro estudio.

Al comparar la población reclutada con estudios de mayor impacto demográfico como ADHERE y OPTIMIZE, encontramos que el promedio de edad es similar, pero la incidencia de comorbilidades como insuficiencia renal crónica (12%) y enfermedad coronaria para nuestra población es baja (18%), comparadas con el registro ADHERE (59%) y el OPTIMIZE (46%), mientras la prevalencia de EPOC (48%) y cor pulmonar¹⁸ en los pacientes reclutados fueron más elevadas.

Dentro de los marcadores de riesgo descritos, el deterioro de la función renal fue un hallazgo frecuente, pero, al comparar con el registro ADHERE y OPTIMIZE se debe tener en cuenta que el promedio de creatinina para estas series fue más alto (cerca de 1.8 a 2.1 mg/ml), comparado con nuestra población (1.1 mg/ml). En cuanto a los marcadores de disfunción miocárdica, la troponina I mayor de 0.12 ng/ml y pro BNP mayor a 12.500 pg/ml, así como la presencia de arritmia cardíaca, fueron prevalentes en el grupo de fallecidos de nuestro estudio, destacando que estos

marcadores no se incluyen en las herramientas de riesgo utilizadas, lo cual podría en cierta medida cambiar los grupos de riesgo al introducir estas variables a dichos instrumentos.

Se han propuesto diversas herramientas para estratificar el riesgo de muerte hospitalaria, aunque nosotros no encontramos concordancia entre las dos herramientas utilizadas. A diferencia del nomograma para el cálculo del riesgo, la escala propuesta por la AHA es práctica y permite la medición de variables clínicas a la cabecera del enfermo; sin embargo, consideramos que debe validarse para aplicarlas en nuestra población.

Dentro de las fortalezas de este estudio resaltamos que en Colombia existen pocas investigaciones para la caracterización demográfica de la población con falla cardíaca y la MIH asociada con su descompensación y no existen reportes en el país que analicen el riesgo de muerte utilizando alguna de las herramientas descritas. Los resultados obtenidos permiten la identificación de potenciales variables que podrían influir en la MIH de pacientes con FC, tales como la troponina I y el BNP, a pesar de que no fueron tenidas en cuenta en las herramientas empleadas para estratificación de riesgo. No se evaluaron otras variables como reingreso a la institución, tabaquismo, índice de masa corporal, ni antecedente de dislipidemia. El objeto de este estudio no fue validar los instrumentos de estratificación de riesgo sino aplicarlos en la población de estudio.

Tabla 3. Riesgo de muerte intrahospitalaria: escalas GWTG-HF, AHA 2010 y nomograma OPTIMIZE HF

Probabilidad de muerte intrahospitalaria (%)	Índice de riesgo AHA GWTG-HF n = 146 (%)	Mortalidad observada n (%)	Nomograma de riesgo OPTIMIZE n=146 (100)	Mortalidad observada n (%)
< 1	41 (28.1)	1 (2.2)	52 (35.6)	2 (3.8)
1 - 5	94 (64.3)	9 (9.6)	74 (50.7)	6 (8.1)
6 - 10	7 (4.7)	1 (14.3)	18 (12.3)	3 (16.6)
11 - 15	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (100.0)
16 - 20	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
21 - 30	1 (0.7)	1 (100.0)	0	0

Conclusión

El uso de índices predictores de riesgo para MIH puede ser una herramienta útil para el enfoque del paciente con FC que ingresa al servicio de medicina interna, pero consideramos que se requieren otros estudios para validarlos de acuerdo con nuestra población y evaluar factores de riesgo adicionales.

Referencias

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-86.
- OMS. Enfermedades cardiovasculares [monografía en Internet]. Washington: OMS; 2011 [citado 30 Sep. 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285(26):1441-46.
- Nante N, De Marco MF, Balzi D, Addari P, Buiatti E. Prediction of mortality for congestive heart failure patients: results from different wards of an Italian teaching hospital. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(11):1017-1021.
- Lancheros A, Valencia Y, Chaves Santiago W. Insuficiencia cardíaca aguda: Factores asociados con mortalidad. *Reper. med. cir*. 2009;18(3):166-74.
- Chen MC, Chang HW, Cheng CI, Chen YH, Chai HT. Risk stratification of in-hospital mortality in patients hospitalized for chronic congestive heart failure secondary to non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2003; 100(3):136-42.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(2):189-203.
- Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):347-56.
- Polanczyk CA, Rohde LE, Philbin EA, Di Salvo TG. A new casemix adjustment index for hospital mortality among patients with congestive heart failure. *Med Care*. 1998; 36(10):1489-99.
- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 19;290(19):2581-87.
- Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(1):25-32.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113(11):1424-1433.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association. In: Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little Brown; 1994. p. 253-56.
- Redondo-Bermejo B, Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, et al. [Clinical determinants and prognostic value of hemoglobin in hospitalized patients with systolic heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(6):597-606.
- Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005; 293(5):572-580.
- Kerzner R, Gage BF, Freedland KE, Rich MW. Predictors of mortality in younger and older patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*. 2003; 146(2):286-290.
- García R, Casas J, Silva F, Cubillos L. Factores predictores de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. 2002. Trabajo No publicado
- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150(3):833-852.



Dr. Luis Alejandro Pachón Cárdenas



* 27 de octubre de 1933
+ 5 de agosto de 2011

El Departamento de Ginecología y Obstetricia lamenta el fallecimiento del doctor Luis Alejandro Pachón Cárdenas, profesor titular de ginecología y obstetricia en el área de colposcopia y patología del tracto genital inferior. Egresado de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, Argentina, en 1959; se constituyó como médico ginecólogo autorizado para colposcopia en 1976. Sus comienzos como ginecoobstetra en Colombia están descritos en 1979 donde participa como fundador de la unidad de patología cervical y colposcopia del Hospital de San José. Posteriormente, en 1983 fue promotor y miembro fundador de la Sociedad Colombiana de Patología Cervical y Colposcopia, de la que fue presidente honorario en 2000.

Desde su llegada a Colombia su gestión más importante era realizar una campaña de enseñanza y difusión de la colposcopia, prevención y diagnóstico precoz del cáncer de cérvix en nuestro país. El doctor Pachón siempre se caracterizó por su dedicación y entrega al conocimiento en esta área de la ginecología, presentó innumerables trabajos y publicaciones los cuales lo hicieron merecedor de grandes reconocimientos nacionales e internacionales. Fue miembro honorario de reconocidas sociedades científicas entre ellas:

Sociedad de Geriátría y Gerontología en México 1980.

Asociación Antioqueña de Obstetricia y Ginecología en 1982.

Sociedad Argentina de Patología Cervical Uterina y Colposcopia en 1986.

Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología en 1984.

Sociedad de Obstetricia y Ginecología del Atlántico en 1988.

Director Honorario de la unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Liga Colombiana de Lucha Contra el Cáncer en 1983.

Asociación Colombiana de Menopausia en 1995.

Además, diseñó y fabricó el primer colposcopio de producción nacional.

En 1998 fue nombrado Profesor Titular de la cátedra de obstetricia y ginecología de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, labor que desempeñó con esmero y dedicación llegando a obtener en 2007 uno de sus principales nombramientos el cual fue motivo de orgullo y satisfacción personal, como maestro latinoamericano de colposcopia.

Los que tuvimos la dicha de que fuera nuestro maestro y amigo, no tenemos palabras para expresar nuestro cariño y admiración por él. Aquí quedan sus vivencias, enseñanzas e impulso siempre dinámico y responsable.

El Hospital de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud pierden a un gran profesional y docente de muchas generaciones.

SERGIO AUGUSTO PARRA D.
Decano Facultad de Medicina

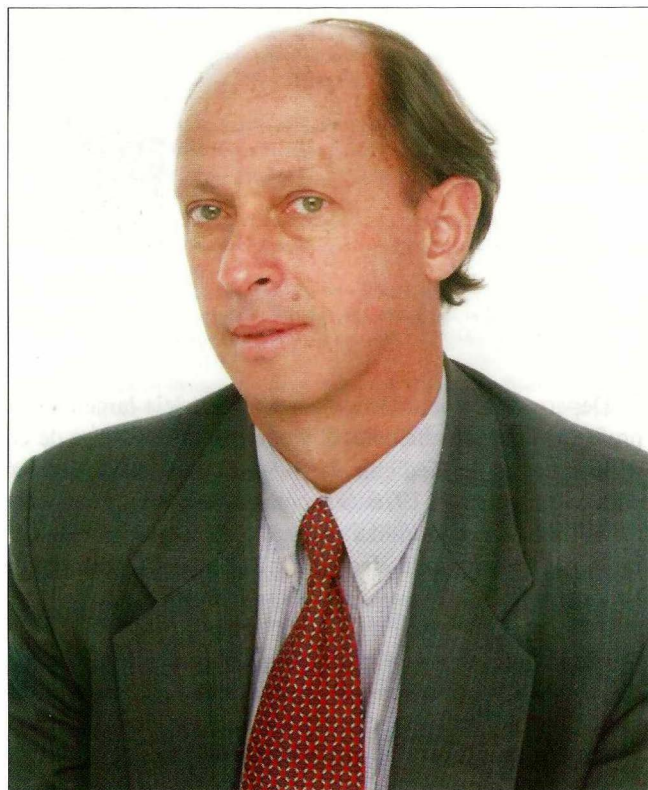
ANOCHÉ TUVE UN SUEÑO

Ricardo Tribín Ferro*

Cuando se va a escribir un artículo hay que elaborar borradores, al inicio son un verdadero desastre, se van puliendo hasta que la vanidad sumado al interés o el tiempo de cada quien, le permite pensar que lo ya plasmado es una obra de arte. En el presente caso, llevaba algunos días en ese plan, recopilaba fotos familiares, de amigos, alegrías, pesares y en fin todo aquello necesario para referirme a un ser querido y recordado con tanto afecto, quien partió de este mundo, hace ya cuatro años, en un mayo 29, dejando una sensación de tristeza y ausencia, que aún hoy es evidente.

Entrada la noche y recordando con melancolía a ese gran hermano, amigo, esposo y padre, con la única compañía del silencio aterrador de la noche, con algún esporádico ruido asustador o de alguna manera esperanzador, al tratar de creer que un ruido cualquiera pueda ser una manifestación de su presencia, ya cansado y agobiado al considerar que no sería capaz de escribir en tan cortas líneas, la vida de tan importante figura, aplacé el final de mi escrito para otra jornada; me repetía una y otra vez que no estaba exaltando sus logros, que no quería repetir la misma crónica, con palabras iguales sobre alguien que ya partió, pero sé que está entre nosotros.

Me fui a dormir y extrañamente, ya que a esta edad es bien difícil hacerlo, puse la cabeza sobre la almohada y entré en un sueño profundo, de pronto me sobresalté, mi señora me preguntó el motivo, no pude explicarle que en mi sueño estaba la cara amable de Alfonso, su sonrisa, la conocida calvicie, recordé su voz firme, serena, con sus ingeniosos e inteligentes apuntes, creo que me dijo, vea hombre no se ponga a decir cosas necias sobre mí, basta con que me recuerde mi familia, mis amigos y compañeros, el personal de los sitios donde trabajé, las leales secretarías, aquéllos que mejoraron su visión con mi trabajo y todo aquél que considere que le fui útil, se lo digo porque aquí donde me encuentro, esas vanidades no existen. No sé como describir esta sensación, quizá como un último adiós, me manifestó: quiero que narre mi entrevista con el Señor y mi posible entrada a la verdadera gloria, sobre ello sí vale la pena escribir, así



la gente entiende, de acuerdo con su verdadera conducta y sin falsedades, qué le espera.

En medio de mi sorpresa, empecé a escuchar o a imaginar lo siguiente: una persona con voz adusta le decía a Alfonso: a ver, explique qué hizo con la vida que le entregué, aquí como en el consulado de Estados Unidos sabemos todo, pero quiero oírlo de sus propios labios. Mi hermano dijo, nací en un hogar bien formado, mi padre Alfonso un médico oftalmólogo, científico muy destacado, mi madre una persona de virtudes extraordinarias de nombre Inés. Fuimos tres hermanos, dos mujeres, una de ellas médica, Ana Mercedes, otra, Inés, ama de casa y un leguleyo, Ricardo; prosiga... estudié en el Colegio Helvetia y el Refous, luego en el Colegio Ramírez, la voz le pregunta ¿dónde?, el responde en el Ramírez, era una Academia Militar para varones, allí hasta un ex presidente estudió y el Rector era un

* Coordinador del Programa de Derecho Médico. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

reconocido educador, Santos María Pinzón Niño; fui bachiller del Leonardo Da Vinci. Me gradué de médico del Rosario, para la época existía un convenio entre la universidad mencionada y la Sociedad de Cirugía de Bogotá, mi padre Alfonso Tribín Piedrahíta tuvo mucho que ver con él, hice mi residencia en oftalmología en el Hospital de San José. Me casé con Marcela Gómez Cortázar, quien era mi vecina de barrio, tuvimos dos hijos, a quienes en un acto insólito de originalidad, le pusimos a la niña el nombre de Marcela y al niño Alfonso, trabajé toda mi vida en mi profesión, el hospital fue mi segunda casa, en los lugares que laboré tuve grandes amigos y compañeros, procuré hacer el bien con los defectos propios del ser humano, mi vida familiar era buena, una señora destacada y unos hijos ejemplares, ellos casaron bien, con Diego y Liza, ya hasta tres nietos tengo.

En lo profesional, fui miembro de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Decano en las facultades de Medicina del Rosario y de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Vicerrector académico de la FUCS, trabajé en la Universidad El Bosque y en el Hospital Simón Bolívar. Fui colegial de la Universidad del Rosario, máxima distinción que un alumno o egresado de allí pueda obtener. Escucho que el Señor lo interrumpe y pregunta ¿por qué esa molestia con su hermano el día de la misa de su fallecimiento relacionada con la Universidad del Bosque? Ay Dios mío, es que esa joyita, fue tan imbécil que ni la mencionó para dar las gracias, allí se portaron, también, muy bien conmigo, es mucho “torpe”. Perdón, interviene san Pedro, puede que lo sea, pero no lo diga. Fui un buen deportista, alcancé a jugar en Millonarios en la rama profesional, tenía una zurda prodigiosa, esa pasión por el fútbol y por ese equipo era desbordante, pero esos “tullidos” no volvieron a ser campeones, qué iban a serlo con Edgar Muñoz de ortopedista de esos troncos.

El Señor le dijo a Alfonso, mire hasta aquí llega su vida material, por ello si tiene un reclamo o quiere saber alguna noticia de la tierra, pregunte y se lo contamos, después de entrar, ya nada se vuelve a saber, Alfonso preguntó ¿por qué? Mijo se imagina a todas estas almas del cielo lagarteano por sus seres queridos para que les ayude en la tierra, me vuelvo loco y no quiero ir a dónde Taborda. Por ahí debe haber una bandita que alguna información filtra, pero estamos investigando, para acabarla. ¿Quiere decir que hay chuzadas? Sí, así es, el Creador al parecer

mira a san Pedro y lo recrimina, por favor chuzadas no es con x es con z, caramba se parece a algunos estudiantes de la FUCS de décimo semestre, san Pedro pide excusas y como ellos se limita a decir “qué pena”.

Alfonso continúa. Dios mío, me hubiese gustado vivir unos diez años más, creo que de pronto mi carrera la habría coronado como Rector de la Universidad. Dios se ríe, mi hermano al creer que se está burlando, le indaga por la razón del sarcasmo, mijito ese Jaramillo no sé de qué material lo hice, pero está enterito, le hubiese tocado esperar muchos más años. Si quiere, así se le paren los pelos del bigote, hablo con el Pichón Gómez y que lo nombre a usted Rector Honorario o algo parecido, allí creo el Doctor Cadena, Ceballos, Parra y demás miembros pueden aceptar eso, entre otras cosas porque no genera honorarios. Es bueno contarle que en la FUCS por determinación de la Sociedad de Cirugía de Bogotá y de las autoridades universitarias, un edificio lleva su nombre, eso es un gran honor. En la ceremonia asistió su familia y se sintió muy honrada y agradecida, por fortuna no dejaron hablar a su hermano, habló Alfonso Jr. y le hizo un gran homenaje presentando un video bien elaborado, con un resumen de su vida.

Ah, debo contarle algo desagradable, su hijo se retiró del hospital, parece que se peleó con un doctor algo intransigente, al que creo le dicen la “estampa” Díaz Granados, claro que el muchacho también tiene su genio, yo traté de evitar esa enojosa situación, pero no fue posible y si no ocurre algo extraordinario o algún amigo de verdad interviene, eso le va a impedir ser miembro de dicha sociedad. Allí se me vino a la cabeza la bella y magistral copla, con esta metáfora sutil y certera *“El amigo verdadero ha de ser como la sangre: acude siempre a la herida sin que ninguno la llame”*.

Bueno, ya es suficiente, le damos la visa de entrada al cielo, despídase de una vez por todas del mundo, de sus vicios, vanidades, agradecimientos, rencores o engaños, aquí eso no existe, la felicidad no lo permite, vea a su padre y a su madre, goce con ellos eternamente y sobre el trapo azul que trae déjelo en el escritorio donde está escribiendo san Pedro. Una última anotación, Millonarios hubiese podido ser campeón, les faltó rezar más, ya que con esos jugadores, con sólo fútbol era imposible ganar, además Muñoz, su amigo, sigue siendo el médico del equipo y ahora es el Vicerrector Académico. Me desperté sobresaltado, angustiado y sólo atiné a decirle a mi señora: “anoche tuve un sueño”.

UNA MIRADA A LA ANESTESIOLOGÍA DESDE EL HOSPITAL DE SAN JOSÉ

RECUENTO HISTÓRICO

Carlos Castellanos Ch. MD*

Para cualquiera que desee recorrer nuestra historia, encontrará que el Hospital de San José (**Figura 1**) está muy vinculado a la historia de la anestesia y de la medicina en Colombia. Fue fundado en 1902 y el grupo de fundadores eran casi todos egresados de la Universidad Nacional, especializados en universidades europeas, en especial en París, luego regresaron a Bogotá y constituyeron la Sociedad de Cirugía de Bogotá (**Figura 2**).



Figura 1. Hospital de San José de Bogotá DC.

Para la época 1903 el doctor Isaac Rodríguez (**Figura 3**) en la Casa de Salud del Campito era el clorofomista y a la vez un facultativo del arte y ciencia de la anestesia según palabras del doctor Hipólito Machado



Figura 2. Los Fundadores de la Sociedad de Cirugía de Bogotá en la casa de salud El Campito de San José.

(**Figura 4**) en su informe a la asamblea de la Sociedad de Cirugía en su primer año de funcionamiento (1902-1903). El doctor Juan Evangelista Manrique (**Figura 5**) frente a cuestionamientos de la utilización de la anestesia informa a dicha sociedad “Un año de trabajo ha probado que nuestro clima no es inadecuado como se creyó para la práctica de la cirugía y la altura en la que vivimos no es una contraindicación para la anestesia general”. En 1905 el doctor Lisandro Leyva Pereira (**Figura 6**) realiza la primera anestesia raquídea en el hospital; el mismo médico introdujo la anestesia general con cloroformo, éter, balsoformo y avertina. El doctor Andrés Bermúdez, su sucesor (1930-1931), solicitó una máquina con gases y se preparó al interno

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

Rogelio Salcedo en la Clínica de Marly para su manejo, lo cual resultó frustrado pues el equipo se perdió en Buenaventura en 1931, siendo jefe de anestesia el ortopedista y cirujano doctor Manuel Bernal.



Figura 3. Dr. Isaac Rodríguez.



Figura 5. Dr. Juan Evangelista Manrique



Figura 4. Dr. Hipólito Machado .

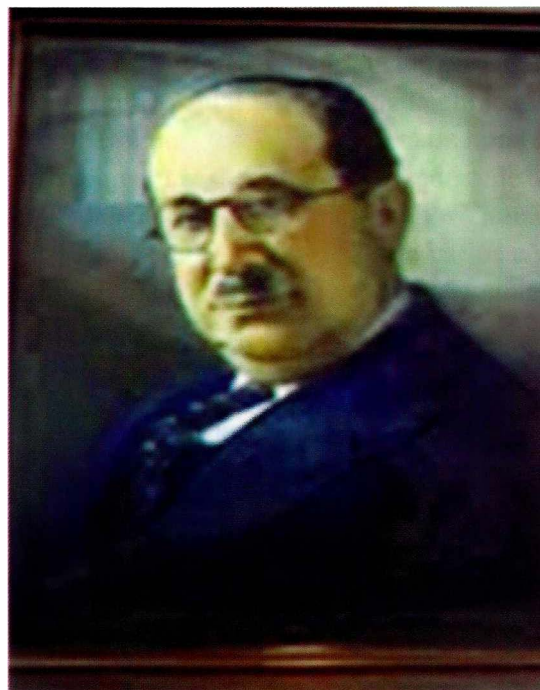


Figura 6. Dr. Lisandro Leyva Pererira.

El mismo doctor Leiva como presidente de la Sociedad de Cirugía en una de sus sesiones reconoció el progreso científico de la anestesia en el Hospital de San José, impulsado por los doctores Santiago Triana Cortes y Carlos Tirado Macías. Hasta 1938 los anesthesiólogos disponían de cloroformo, éter y óxido nitroso, (**Figura 7**) después aparece el ciclopropano que desplaza al cloroformo. Las anestésicas se complementan con morfina y escopolamina, en especial esta última para la premedicación que apenas se iniciaba. Como fármacos locales para las anestésicas regionales se contaba con cocaína, estovaína, novocaína y scurocaína

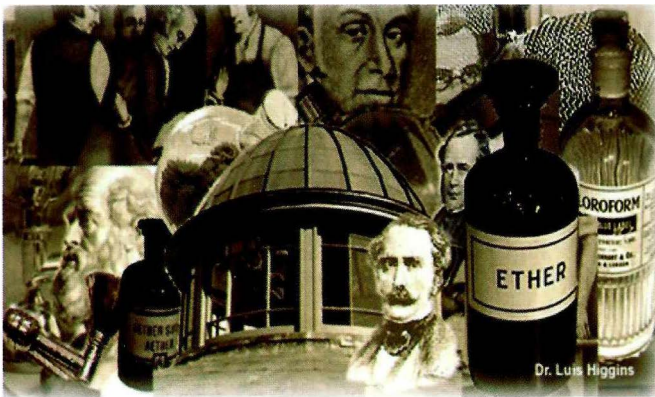


Figura 7. Anestésicos usados hasta 1938.



Figura 8. Tricloroetileno usado hasta 1963.

Luego llegarían el pentotal sódico y el curare que persistieron por largo tiempo. Más tarde se inicia el uso del trilene (tricloro-etileno) (**Figura 8**), el cual se suministraba con un dispensador especial que se ajustaba a la muñeca de la parturienta hasta llegar al estado de semi-inconsciencia y con este se atendían partos, ver-

siones internas, fórceps, etc., con no pocos accidentes desafortunados. Este anestésico se usó hasta 1963.

En 1945, fue nombrado como jefe de Anestesia en el Hospital San José el doctor Juan Marín Osorio (**Figura 9**) y con él se inició la era docente de la anestesiología y la formación de la especialidad. Fue el verdadero gestor de esta apasionante disciplina cuyos primeros pasos los dió con la hermana Hermelinda (**Figura 10**) de la Comunidad de la Presentación de Tours, quien trabajó por más de 50 años en el hospital de la Misericordia. Antes del doctor Marín las anestésicas las daban las monjas y algunos estudiantes.



Figura 9. Dr. Juan Marín Osorio.



Figura 10. Hermana Hermelinda.

El inició la primera escuela en el hospital San José en 1947, siendo esta pionera en Colombia. La apertura del curso se hizo con seis señoritas hijas de médicos del hospital; a este primer llamado no concurren estudiantes ni internos, se graduaron tres promociones en 1947, en 1948 y 1949; al segundo curso ingreso por primera vez un estudiante, Armando McCormick.

La fundación de la Sociedad Colombiana de Anestesiología (SCARE) se realizó el 23 de septiembre de 1949, en el salón Fundadores del hospital, como presidente transitorio se nombró al doctor Juan Marín, quien renunció y se le nombró secretario perpetuo (**Figura 11**). En 1940 llegó de Estados Unidos el doctor Juan Salamanca, siendo el primer anestesiólogo de escuela con que contó el país y reemplazo al doctor Marín en el hospital San José. En esta década fueron importantes tres anestesiólogos en Bogotá, Juan Salamanca en San José, Juan Marín en la Misericordia y Juan Martínez en Marly.



Figura 11. Fundación de la Sociedad Colombiana de Anestesiología (SCARE).

En el mes de octubre de 1950 llegó a San José una misión de norteamérica presidida por el doctor George Humphreys, e integrada por varios profesionales, entre ellos un anestesiólogo muy importante, el doctor Perry Volpitto (**Figura 12**) de la universidad de Georgia. Las recomendaciones fueron definitivas en el proceso de cambio de la escuela francesa, dominante hasta entonces, a la escuela norteamericana en lo docente y en lo asistencial.

En 1952 se realizó el primer Congreso Colombiano de Anestesiología cuya inauguración se llevó a cabo

en el salón Fundadores del Hospital de San José el 26 de Agosto a las 7pm. Fue organizado por la Sociedad Colombiana de Anestesiología y patrocinado por la Sociedad de Cirugía de Bogotá. De 1950 a 1972 continuaron las labores asistenciales en el hospital sin hechos sobresalientes en anestesiología. Laboraron por esta época el doctor Uriel Álvarez y las técnicas Yolanda Chavarro, Beatriz Villaneda, Griselda Salas y Clara Hernández.



Figura 12. Dr. Perry P.Volpitto de la Universidad de Georgia (EUA).

En 1973 resurge el prestigio de la anestesiología en esta institución al ser nombrado en su jefatura el doctor Rafael Peña Castro (**Figura 13**) graduado en Argentina y que venía del Hospital Infantil y de la clínica David Restrepo de Bogotá; el doctor Peña era un hombre estudioso, trabajador y excelente organizador y le dió un giro total a la anestesia en el hospital, posicionándola entre las mejores del país; después de varios años se fue a trabajar a la clínica del Country de Bogotá.



Figura 13. Dr. Rafael Peña.

El doctor Eduardo García (**Figura 14**) trabajó durante tres años en el Hospital de San José en anestesia cardiovascular, luego se trasladó a la Samaritana y después a la Fundación Santa Fe siendo reemplazado por el doctor Carlos Castellanos Ch. (**Figura 15**), quien desempeñó el cargo en anestesia cardiovascular durante 18 años y en la actualidad permanece en el servicio.

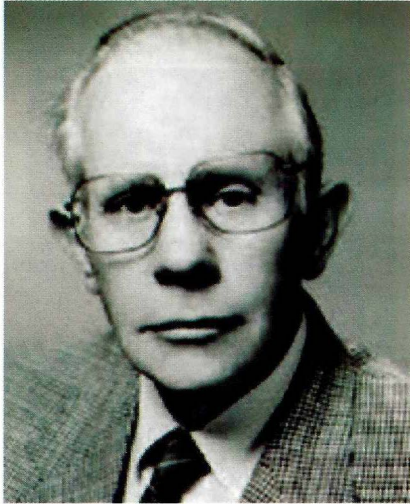


Figura 14. Dr. Eduardo García.



Figura 15. Dr. Carlos Castellanos.

La jefatura del Servicio de anestesia ha sido desempeñada sucesivamente por los doctores Alfonso Gómez, Luis Molinares, quien continúa en el servicio, Diego Londoño, Oscar Pinzón, Fernando Umaña, Stella Ortigón. Todos ellos han contribuido al crecimiento y mejoramiento de la especialidad. En la actualidad

está a cargo del doctor Luis Eduardo Reyes quien inicia una etapa de reestructuración incorporando la sistematización, la investigación, la administración, la reorganización de la clínica del dolor y cuidados paliativos en un marco innovador docente asistencial. Merece un comentario especial la reorganización de la clínica del dolor y cuidados paliativos que iniciara el Dr. Aníbal Galindo (**Figura 16**) en 1.969, uno de los primeros en abordar esta disciplina en Colombia y que luego continuara el Dr. Manuel Palacios y sus colaboradores, labor que fructifica hoy con el surgimiento del centro interdisciplinario de medicina del dolor y cuidados paliativos del Hospital de San José, dirigido por el doctor Luis Alberto Garzón, con el respaldo académico de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

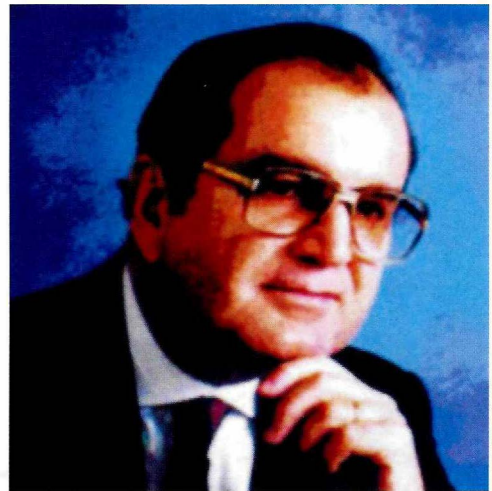


Figura 16. Dr. Aníbal Galindo

La escuela de anestesia del Hospital de San José sigue siendo una de las primeras de la especialidad en el país y sus metas marchan a la par con los avances de la ciencia y la tecnología que se suscitan en el mundo actual, asumiendo los retos en la prestación de servicios y en la docencia con ética, eficiencia, profesionalismo y seguridad.

Lecturas recomendadas

- Castellanos Ch. Carlos: Orígenes de la Anestesiología en Bogotá. Memorias Curso Anual 2.007 S.C.A. (Sociedad Cundinamarquesa de Anestesiología) Pág. 58-64
- Herrera Pontón Jaime: Historia de la Anestesia en Colombia 1.999, Gente Nueva Editorial.
- Muñoz Laurentino: Historia del Hospital de San José 1.902-1956. Bogotá 1.958. Imprenta del Banco de la Republica.